

SERIE A. N° 787

N° D'ORDRE

1574

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

J. SALKIND

LICENCIÉ ÈS SCIENCES

1^{re} THÈSE. — CONTRIBUTIONS HISTOLOGIQUES A LA BIOLOGIE
COMPARÉE DU THYMUS.

2^{me} THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le 20 Novembre, devant la Commission d'examen.

MM. CAULLERY :	<i>Président.</i>
MOLLIARD	} <i>Examineurs.</i>
GENTIL	

PARIS

ÉDITION DES ARCHIVES DE ZOOLOGIE EXPÉRIMENTALE

LIBRAIRIE H. LE SOUDIER

174, Boulevard Saint-Germain, 174

1915

SERIE A. N° 787

N° D'ORDRE

1574

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

J. SALKIND

LICENCIÉ ÈS SCIENCES

1^{re} THÈSE. — CONTRIBUTIONS HISTOLOGIQUES A LA BIOLOGIE
COMPARÉE DU THYMUS.

2^{me} THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le *20* Novembre, devant la Commission d'examen.



MM. CAULLERY : *Président.*
MOLLIARD } *Examineurs.*
GENTIL }

PARIS

ÉDITION DES ARCHIVES DE ZOOLOGIE EXPÉRIMENTALE

LIBRAIRIE H. LE SOUDIER

174, Boulevard Saint-Germain, 174

1915

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

MM.

<i>Doyen</i>	P. APPELL, <i>Professeur</i> Mécanique analytique et Mécanique céleste.
<i>Doyen honoraire</i>	G. DARBOUX — Géométrie supérieure.
<i>Professeurs honoraires</i>	CH. WOLF. J. RIBAN.
	LIPPMANN Physique.
	BOUTY Physique.
	BOUSSINESQ Physique mathém. et calcul des probabilités.
	PICARD Analyse supérieure et algèbre supérieure.
	Y. DELAGE..... Zoologie, anatomie, physiologie comparée.
	Gaston BONNIER ... Botanique.
	DASTRE..... Physiologie.
	KENIGS Mécanique physique et expérimentale.
	GOURSAT Calcul différentiel et calcul intégral.
	HALLER Chimie organique.
	JOANNIS Chimie (Enseignement P. C. N.)
	JANET Physique.
	WALLERANT Minéralogie.
	ANDOYER Astronomie.
	PAINLEVÉ Mécanique rationnelle.
	HAUG Géologie.
	HOUSSAY Zoologie.
<i>Professeurs</i>	H. LE CHATELIER ... Chimie.
	Gabriel BERTRAND. . Chimie biologique.
	M ^{me} P. CURIE Physique générale.
	CAULLERY Zoologie (Evolution des êtres organisés).
	C. CHABRIÉ Chimie appliquée.
	G. URBAIN Chimie.
	Émile BOREL Théorie des fonctions.
	MARCHIS Aviation.
	Jean PERRIN Chimie physique.
	G. PRUVOT Zoologie, anatomie, physiologie comparée.
	MATRUCHOT Botanique.
	ABRAHAM Physique.
	CARTAN..... Calcul différentiel et calcul intégral.
	Cl. GUICHARD Mathématiques générales.
	MOLLIARD Physiologie végétale.
	N... Application de l'analyse à la géométrie.
	N... Histologie.
	N... Géographie physique.
	PUISEUX Mécanique et astronomie.
	LEDUC Physique.
	MICHEL Minéralogie.
	HÉROUARD Zoologie.
<i>Professeurs adjoints</i>	Léon BERTRAND Géologie.
	Rémy PERRIER Zoologie (Enseignement P. C. N.).
	COTTON Physique.
	LESPIEAU Chimie.
	GENTIL Pétrographie.
	SAGNAC Physique (Enseignement P. C. N.).
	PEREZ Zoologie (Evolution des êtres organisés).
<i>Secrétaire</i>	D. TOMBECK.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550413_0004

CONTRIBUTIONS HISTOLOGIQUES A LA BIOLOGIE COMPARÉE DU THYMUS

PAR

J. SALKIND

SOMMAIRE :

	Pages
INTRODUCTION	82
TECHNIQUE HISTOLOGIQUE	86
HISTORIQUE.....	96
Partie I. Thymus des Mammifères.	
A. CARNASSIERS.....	109
Chap. I. Morphologie générale. — § 1. Anatomie (p. 109). — § 2. La capsule thymique (p. 111). — § 3. Les vaisseaux sanguins (p. 112). — § 4. Les lymphatiques (p. 114). — § 5. Les nerfs (p. 116).	
Chap. II. Eléments constitutifs. — § 6. Eléments ultramicroscopiques et granulations libres (p. 117). — § 7. Eléments cellulaires libres (p. 119). — § 8. Eléments cellulaires sessiles (p. 122). — § 9. Constitution de la charpente (p. 124).	
Chap. III. Histogénèse des éléments du thymus. — § 10. Les images de la multiplication cellulaire (p. 127). — § 11. Organogénèse du thymus (p. 128). — § 12. Histogénèse du thymus (p. 133).	
Chap. IV. Histophysiologie normale. — § 13. Les modifications de la structure fine de la cellule épithéliale (p. 138). — § 14. Les formes d'activité de la cellule épithéliale (p. 140). — § 15. Étude des corps d'Hassall et des granulations épithéliales (p. 143). — § 16. Les formes d'activité du réticulum connectif (p. 148).	
Chap. V. Histophysiologie expérimentale. — § 17. Les variations de l'activité épithéliale sous l'influence de l'abondance ou de la pénurie de nourriture (p. 152). — § 18. Variations de la fonction épithéliale sous l'influence de la pilocarpine (p. 156). — § 19. Action d'extrait thymique <i>in vitro</i> sur les émulsions cellulaires (p. 157). — § 20. Variations de la fonction connective (p. 163).	
Chap. VI. Le cycle vital du thymus. — § 21. Les deux formes de la régression thymique. La substitution graisseuse (p. 167). — § 22. Involution thymique et activité physiologique (p. 171).	
B. RONGEURS.....	173
Chap. I. Morphologie et histogénèse. — § 23. Anatomie (p. 173). — § 24. Vaisseaux, lymphatiques, nerfs (p. 175). — § 25. La structure et les relations des éléments constitutifs (p. 177). — § 26. Développement (p. 179).	
Chap. II. Histophysiologie. — § 27. Variations de la structure thymique durant le jeûne ou la suralimentation (p. 181). — § 28. Variations sous l'influence d'un régime alimentaire spécial (p. 184). — § 29. Action d'extrait thymique <i>in vivo</i> (p. 191). — § 30. Influence de divers agents sur la structure du thymus (p. 194).	
Chap. III. Evolution du thymus des Rongeurs. — § 31. La substitution graisseuse et la glande hibernale (p. 198). — § 32. Le fonds thymique et la résistance à l'inanition. La castration (p. 200). — § 33. Le thymus et la parabiose (p. 202).	
C. ARTIODACTYLES, INSECTIVORES, CHÉIROPTÈRES	206
§ 34. Notes anatomiques et histologiques (p. 206).	

	Pages
Partie II. Thymus des Sauropsidés.	
A. OISEAUX	209
Chap. I. Morphologie générale. — § 35. Anatomie (p. 209). — § 36. Vaisseaux, lymphatiques, nerfs (p. 210). — § 37. Les éléments libres et la charpente (p. 212). — § 38. Histogénèse des éléments thymiques (p. 215).	
Chap. II. Histophysiologie. — § 39. Structure et modifications de la cellule épithéliale (p. 218). — § 40. Etude des cellules géantes (p. 219). — § 41. Action de la suralimentation et de l'inanition (p. 221). — § 42. Action des substances neutres, de ferments. Le chemotaxis des lymphocytes (p. 223).	
Chap. III. Morphologie et histologie comparée. — § 43. Le thymus des Grimpeurs et Passereaux (p. 225). — § 44. La régression thymique chez les Oiseaux (p. 227).	
C. REPTILES	228
Chap. I. Morphologie générale. — § 45. Anatomie (p. 228). — § 46. Vaisseaux, lymphatiques, nerfs (p. 231).	
Chap. II. Les éléments constitutifs. — § 47. Aspect et relations des éléments (p. 233). — § 48. Genèse et multiplication des éléments (p. 236). — § 49. Etude des myoïdes (p. 239).	
Chap. III. Histophysiologie. — § 50. Influence du jeûne et de l'alimentation carnée (p. 245). — § 51. Granulopoïèse et hémopoïèse (p. 249).	
Chap. IV. Les lymphocytes des Reptiles et le rôle de l'organe. — § 52. Les lymphocytes durant l'inanition (p. 250). — § 53. Les conditions biologiques de l'activité thymique (p. 253).	
Partie III. Thymus des Ichtyopsidés.	
A. BATRACIENS	257
Chap. I. Morphologie et développement. — § 54. Anatomie (p. 257). — § 55. Vaisseaux, lymphatiques, nerfs (p. 258). — § 56. Les éléments constitutifs (p. 259). — § 57. Histogénèse (p. 262).	
Chap. II. Histophysiologie. — § 58. Influence des divers agents sur le thymus et les branchies du têtard (p. 265). — § 59. La fonction thymique chez les Batraciens adultes (p. 268).	
Chap. III. Evolution du thymus des Batraciens. — § 60. Activité de l'organe chez le têtard et l'adulte (p. 275). — § 61. Le milieu ambiant et la nutrition (p. 276).	
B. POISSONS	278
Chap. I. Morphologie du thymus des Téléostéens et Sélaciens. — § 62. Anatomie (p. 278). — § 63. Vaisseaux, lymphatiques, nerfs (p. 280).	
Chap. II. Éléments thymiques et leur genèse. — § 64. L'organisation du thymus (p. 282). — § 65. La structure fine des éléments épithéliaux (p. 284). — § 66. Développement (p. 287).	
Chap. III. Histophysiologie. — § 67. La fonction thymique chez les Poissons (p. 290).	
C. CYCLOSTOMES	297
§ 68. Le thymus de l'Ammocetes et son développement (p. 297). — § 69. La régression thymique chez la Lamproie (p. 303).	
L'Amphioxus et les homologues thymiques dans la série des Vertébrés.	
§ 70. Les gouttières parapharyngiennes de l'Amphioxus (p. 304). — § 71. Les homologues thymiques (p. 308).	
<i>Index bibliographique</i>	312
<i>Explication des planches</i>	321

INTRODUCTION

Le présent travail a été commencé en 1910 à Paris, où grâce à l'obligeance de M. le Dr SÉMICHON j'ai pu utiliser certaines ressources techniques du Laboratoire d'Histologie du Muséum.

De 1911 à 1914, j'ai poursuivi ces études sur une plus grande échelle au Laboratoire Marion, à Marseille. Dans cette station de Zoologie maritime, unique en France par sa position favorable aux portes d'une ville universitaire, j'ai rencontré le meilleur accueil de la part de M. le Prof.

ET. JOURDAN, directeur du Laboratoire, et de M. le Prof. C. GERBER, chef de Travaux de Physiologie.

Deux voyages dans le Nord de l'Afrique (1912, Bou-Sâada, Colomb-Béchar; 1913, Khroumirie) m'ont permis d'étudier un plus grand nombre d'espèces de reptiles et d'oiseaux. M. le Dr L. SEURAT, de la Faculté d'Alger, m'a été de bon conseil dans toutes les questions concernant la faune de ces régions.

L'office du Gouvernement Tunisien à Paris, la Direction Générale de l'Agriculture, du Commerce et de la Colonisation du Protectorat, ainsi que M. CHARVET, garde générale des Eaux et Forêts à El-Feidja, ont facilité de leur mieux mes recherches.

Par suite d'une visite à la Station zoologique de Naples, la Direction de celle-ci m'a très obligeamment mis en possession de séries d'Ammonoïtes et d'Amphioxus.

L'amabilité du Prof. J. A. HAMMAR, d'Upsala, m'a aidé à me tenir au courant des publications concernant le thymus. Pour la Bibliographie de ce travail j'ai consulté les bibliothèques de la Faculté des Sciences et de l'Ecole de Médecine de Marseille, ainsi que celle du Muséum de Paris. Plusieurs ouvrages ont été mis à ma disposition par le Dr BARTELS, directeur de la Bibliothèque de l'Université de Jena, durant mon séjour en cette ville en 1912.

En acceptant la présidence de ma thèse de doctorat ès sciences, M. M. CAULLERY, professeur à la chaire d'Evolution des êtres organisés, m'a fait un honneur dont je lui suis profondément reconnaissant.

En intitulant ce travail « Contributions histologiques à la biologie comparée du thymus », j'en indique les limites et la méthode. Je n'expose ici que les données sur le thymus à l'exclusion d'autres organes branchiogènes ou lymphoïdes. Les études ont porté sur la biologie générale de l'organe, sa morphologie, sa physiologie normale et expérimentale, et les résultats ont été interprétés par leur comparaison dans les cinq classes de vertébrés. Ceci était facilité par l'unité de méthode de ces recherches, qui est la méthode histologique ; les problèmes physiologiques et même chimiques ne sont envisagés ici que de leur côté microscopiquement abordable.

Le plan adopté est le suivant : — En premier lieu, la technique fera l'objet d'un exposé détaillé. Certaines méthodes histologiques utilisées par moi diffèrent des procédés usuels ; elles n'ont été publiées qu'en partie

et je crois utile de les donner dans leur ensemble ce qui facilitera le contrôle scientifique des résultats. Loin de partager l'avis de B. HALLER, *es kommt nicht darauf an, mit welchem technischen Verfahren man Etwas findet, wenn man es nur hat...*, je crois qu'en histologie comme ailleurs toute acquisition nouvelle est liée intimement à l'évolution de la technique. Il est difficile, en effet, d'avoir la présomption de voir mieux que les fondateurs de l'histologie classique, observateurs remarquables. Mais on peut chercher à voir autrement et ceci n'est réalisable qu'à la condition d'apporter des modifications à la technique habituelle.

Ensuite, un historique succinct permettra au lecteur d'aborder l'exposé des résultats en ayant présent à l'esprit le résumé des recherches de nombreux auteurs qui se sont occupés de l'anatomie, du développement, de l'histologie et de la physiologie du thymus.

Les résultats de mes propres observations et expériences sont exposés en trois parties principales traitant des Mammifères, des Sauropsidés, des Ichtyopsidés. J'ai commencé l'exposé par la classe la plus élevée en organisation suivant en ceci la méthode euristique de toute recherche phylogénétique : ainsi, en embryologie, pour rechercher l'ontogénie de l'organe, nous commençons par l'adulte et descendons vers l'embryon le plus jeune, quitte de récapituler ensuite les résultats acquis dans leur ordre naturel et chronologique.

Chaque partie est subdivisée selon les ordres ou classes qu'elle comporte. Ces divisions ne sont pas symétriques : le plan adopté permet, en effet, de donner une suite de monographies biologiques dont le pivot est une ou deux « espèces types » faisant l'objet d'études plus détaillées, le reste du groupe ne donnant lieu qu'à des indications plus concises et à des comparaisons avec l'espèce « type ». De même, certains traits de l'organisation du thymus se répétant du haut en bas de l'échelle des Vertébrés, les premiers chapitres comprendront des développements qui seront rendus inutiles ensuite. J'ai préféré ce mode d'exposition plus concret à un autre plus dogmatique où des divisions successives seraient consacrées à l'anatomie, physiologie, etc., du thymus dans l'ensemble de l'embranchement à la fois.

Les généralisations et les vues synthétiques que comporte ce travail sont développées dans les paragraphes qui terminent l'exposé de données sur chaque groupe.

L'étude du thymus de l'espèce humaine et la casuistique pathologique, qui en fait partie, sortent absolument du cadre de cet ouvrage.

Liste des espèces étudiées

Les noms des « espèces types » sont composés en *italique* ; un astérisque marque les espèces dont le thymus n'a pas été étudié jusqu'ici. Les noms des espèces d'Afrique sont donnés d'après BOULENGER, DOUMERGUE et TROUESSART, les noms des poissons d'après GOURRET.

GROUPE ET NOM	PROVENANCE	GROUPE ET NOM	PROVENANCE
Mammifères.		Reptiles.	
CARNASSIERS :		SAURIENS :	
1. <i>Canis familiaris</i>	Provence	34. <i>Camelco vulgaris</i> *	Algérie
2. <i>Felis catus</i>	"	35. <i>Lacerta muralis</i>	Provence
3. <i>Putorius furo</i> *	Nord de la France	36. <i>Psammodromus hispanicus</i>	Tunisie
RONGEURS :		37. <i>Scincus officinalis</i>	Algérie
4. <i>Mus decumanus</i>	Provence	38. <i>Platydictylus (gecko) muralis</i>	Provence
5. <i>Mus musculus</i>	"	39. <i>Agama stellio</i> *	Algérie
6. <i>Cavia cobaya</i>	"	40. <i>Uromastix acanthinurus</i> * ..	"
7. <i>Lepus cuniculus dom.</i>	"	OPHIDIENS :	
8. <i>Jaculus hirtipes</i> *	Algérie	41. <i>Cerastes cornutus</i> *	"
INSECTIVORES :		42. <i>Vipera aspis</i>	Nord de la France
9. <i>Erinaceus europaeus</i>	Provence	43. <i>Coelopeltis insignitus</i>	Algérie
10. <i>Macroscelis Rozeti</i> *	Algérie	44. <i>Tropidonotus natrix</i>	"
CHÉIROPTÈRES :		CHÉLONIENS :	
11. <i>Vespertilio murinus</i>	Provence	45. <i>Testudo mauritanica</i>	Provence
12. <i>Vespertilio isabellinus</i>	Algérie	46. <i>Clemmys leprosa</i>	Algérie
ARTIODACTYLES :		47. <i>Cistudo europaea</i>	Provence
13. <i>Camelus dromedarius</i>	"	48. <i>Chelonia Caouana</i>	"
14. <i>Bos taurus</i>	Provence	B. traciens.	
15. <i>Ovis arics</i>	"	URODÈLES :	
16. <i>Capra hircus</i>	Tunisie	49. <i>Triton cristatus</i>	Nord de la France
17. <i>Sus scrofa</i>	"	ANOURES :	
Ciseaux.		50. <i>Bufo vulgaris</i>	Provence
GALLINACÉS :		51. <i>Bufo pardalis</i>	Algérie
18. <i>Gallus domesticus</i>	Provence	52. <i>Rana viridis</i>	Provence
19. <i>Numida meleagris dom.</i> ..	Tunisie	53. <i>Rana esculenta</i>	"
COLOMBINS :		54. <i>Hyla arborea</i>	"
20. <i>Columba livia dom.</i>	Provence	Poissons.	
21. <i>Turtur auritus</i>	"	TÉLÉOSTÉENS :	
PASSEREAUX :		56. <i>Maena juscudum</i> *	Provence
22. <i>Passer domesticus</i>	Tunisie	57. <i>Sargus annularis</i> *	(Laboratoire Marion)
23. <i>Alauda arvensis</i>	"	58. <i>Pagellus erythrinus</i> *	"
24. <i>Sturnus vulgaris</i>	"	59. <i>Labrus viridis</i> *	"
25. <i>Rubecula familiaris</i>	"	60. <i>Labrus merula</i>	"
26. <i>Regulus cristatus</i>	"	61. <i>Scorpaena poreus</i> *	"
27. <i>Parus coeruleus</i>	"	62. <i>Serranus cabrilla</i> *	"
28. <i>Garulus glandarius</i>	"	63. <i>Serranus scriba</i>	"
29. <i>Turdus merula</i>	"	64. <i>Crenilabrus Roissali</i> *	"
GRIMPEURS :		65. <i>Crenilabrus Pavo</i> *	"
30. <i>Picus major</i>	"	66. <i>Blennius Pavo</i> *	"
31. <i>Picus minor</i>	"	67. <i>Gobius niger</i> *	"
32. <i>Picus viridis</i>	"	68. <i>Conger vulgaris</i>	"
RAPACES :		69. <i>Syngnatus phlegon</i>	"
33. <i>Strix flammea</i>	"	70. <i>Syphonostoma Rondeleti</i> ..	"
		SELACIENS :	
		71. <i>Scyllium canicula</i>	"
		72. <i>Scyllium catulus</i>	"
		73. <i>Raja miraletus</i>	"
		Cyclostomes.	
		74. <i>Petromyzon planerii</i>	Naples (Station zoologique)
		Proto-dés.	
		75. <i>Branchiostoma (Amphioxus) lanceolatus</i>	Naples (Station zoologique)

TECHNIQUE HISTOLOGIQUE

A. — *L'Étude in vivo* constitue l'idéal de l'observation microscopique. Pour le thymus, ce mode d'observation est plus facilement réalisable que pour la plupart d'autres organes, dont la structure compacte exige impérieusement le procédé des coupes. Une dissociation ménagée d'un lambeau de thymus soit dans l'humeur aqueuse, soit dans le liquide de Ringer permet d'obtenir en état d'isolation plus ou moins complète la totalité de divers éléments de l'organe. En les observant à l'aide soit des éclairages monochromatiques (filtres jaune et violet), soit de l'ultramicroscope (procédé simplifié de Sidentopf, obj. E avec tube réducteur, diaphragme étoilé), on arrive à se rendre compte de certains détails de structure dans un état non modifié par les réactifs. Pour éviter l'action néfaste du contact direct des instruments en verre, même enduit de vaseline, je prélève une parcelle minime de l'organe à l'aide d'un éclat d'os ; elle est portée sur un fragment de mésentère disposé sur la lame et recouvert d'un fragment pareil, puis d'une lamelle lutée. Dans ces conditions, l'activité vitale des cellules se manifeste longuement.

Les colorants « vitaux » (Bleu de Méthylène rect. n. Ehrlich, Rouge Neutre « fur Inj. in vitales Gewebe »), bien qu'étant employés à des concentrations très faibles et dans des liquides stériles, amenaient régulièrement et rapidement la mort des éléments anatomiques dissociés. Par suite j'ai préféré combiner la coloration et la fixation. De même que l'étude des protozoaires est facilitée par l'observation durant le processus de coloration (Vert de Méthyle acétique, Maupas), l'emploi du T-E-N (voir plus bas) sous lamelle permet de différencier les détails qui passent inaperçus dans les préparations colorées après fixation. Les éléments constitutifs de la cellule possèdent des capacités d'absorption envers les colorants qui diffèrent dans le cas de fixation achevée, de ceux qui se déploient quand la pénétration graduelle du mélange de colorants et fixateurs réagit sur les substances au fur et mesure de leur précipitation. On suit ainsi, pas à pas, les progrès de la fixation et se rend compte des artefacts, très restreints, d'ailleurs, avec le T-E-N.

Ajoutons qu'en mordançant avec une solution tiède et très faiblement alcaline de Chrysamine, puis en colorant avec le T-E-N, on voit à un moment donné ressortir très nettement le chondriome cellulaire.

Au procédé de l'étude *in vivo* s'attachent les méthodes de congélation, qui d'après certains auteurs (Plenge, Solger), pourraient avoir la

prétention de donner l'image de la cellule vivante. Il est vrai que les travaux de Bakhmetieff nous ont montré que la cellule congelée ne perd rien de ses propriétés vitales ; les artefacts ne pourraient donc être importants puisqu'ils n'empêchent nullement la réviviscence ultérieure. Mais les mêmes travaux ont prouvé qu'il existe chaque fois une température critique au-dessous de laquelle une cellule donnée est détruite.

Or, les procédés de congélation appliquées en histologie ne permettent pas de se tenir dans les limites de températures données ; par suite, quand on congèle le tissu vivant, les structures fines sont profondément altérées. D'autre côté, la congélation après fixation préalable n'offre que le seul avantage de rapidité avec le défaut de ne pas se prêter à la confection de coupes suffisamment minces, ni de celles qui contiennent des cavités et des éléments libres. Je n'ai donc pas employé la congélation qu'en qualité de procédé de contrôle envers un autre procédé de fixation physique, celui de la « chaleur humide ».

B. — Tous les *fixateurs* chimiques possèdent un défaut primordial et inhérent : ils modifient l'individualité chimique des éléments constitutifs. Les fixateurs métalliques se combinent en formant des albuminates correspondants. Le formol les méthylénise en formant des corps nouveaux. Les fixateurs acides transforment une partie des albuminoïdes en syntonines et solubilisent les composés lipoïdes. L'alcool, enfin — qui ne donne une bonne fixation que quand il est fort — agit par déshydratation : il n'est pas d'ailleurs le seul qui agit de cette manière, tous les fixateurs en solution aqueuse, tels qu'ils sont couramment employés, sont hypertoniques par rapport au contenu de la cellule et déshydratent avant d'agir chimiquement.

Si on a en vue de conserver la capacité de réaction des tissus, il est nécessaire d'employer les méthodes physiques de fixation. Ici, c'est encore ALTMANN qui a montré le chemin ; malheureusement, son procédé ajoutait aux défauts de la congélation la dessiccation voulue et l'emploi des solvants de la paraffine.

On peut, pourtant, employer un autre procédé d'ordre physique, qui est la fixation par la « chaleur humide ». A 70 ou 80 degrés, toutes les substances albuminoïdes (coagulables sans décomposition profonde) sont des précipités et si la fixation a lieu dans une atmosphère saturée de vapeur, on n'a à craindre aucune dessiccation, aucun ratatinement des tissus.

Dans un récipient à large goulot, bouché, de l'eau salée est portée à ébullition ; dès que le thermomètre, qui traverse le bouchon et plonge

dans les vapeurs qui remplissent la partie supérieure du flacon, indique la température voulue (75-80°), la pièce est prélevée et suspendue par un fil au niveau de l'ampoule du thermomètre. On la laisse ainsi quelques minutes, selon sa grosseur, et dépose ensuite dans du Ringer à 37°.

Il est bon de procéder immédiatement à l'inclusion spéciale qui correspond à ce mode de fixation et qui évite toute action de substances chimiques sur la pièce (voir plus bas). Mais on peut également employer la fixation par la chaleur humide comme préfixation générale, après laquelle les fixateurs chimiques ou l'alcool achèveront l'insolubilisation nécessaire pour l'inclusion habituelle à la paraffine ou celloïdine. Les fixateurs chimiques qui m'ont donné les meilleurs résultats pour l'histologie générale du thymus sont le Flemming et le Zenker, ce dernier soit dans la modification de Helly (Zenker-Formol), soit dans la combinaison :

Liqu. I		Liqu. II		Liqu. III	
Sublimé.....	4 gr.	Formol.....	10 cc.	Bichromate....	3 gr.
Bichromate..	3 gr.	Acide		Ac. Osmique...	1 gr.
Eau	100 gr.	Acétique....	1 cc.	Eau	100 gr.

Pour l'emploi, on ajoute à I le mélange II et, la fixation achevée, on conserve les pièces dans III, qui insolubilise les lipoides.

Pour éviter la formation de précipités due à la réduction du sublimé en calomel, j'ajoute 1 cc. de HCl au postfixateur. La présence de Chloral dans le fixateur empêche également la formation de précipités mercuriels. J'ai employé également les fixateurs de Benda, d'Altman, de Telliez-nitzky, de Dominici, le formol acétique, l'alcool absolu. Les pièces reçues du Laboratoire de Naples étaient fixées au Sublimé concentré. J'ajouterai que le formol picroacétique de Bouin ne m'a donné dans la plupart des cas que des résultats médiocres, inférieurs à ceux obtenus avec le simple formol-acétique qui présente d'ailleurs l'avantage de pénétrer aussi bien et de conserver l'aspect macroscopique des pièces.

C. — Le tableau de la page 89 permet de comparer le nombre de manipulations et le temps total exigé par les deux modes classiques d'inclusion et les deux procédés que j'indique. Ce que le tableau ne permet pas de comparer, c'est l'état de conservation des pièces qui, n'ayant à subir dans les deux derniers cas qu'un minimum de traitements, courent le minimum de risques de destruction et de ratatinement ; c'est l'expérience personnelle qui sera la plus persuasive sous ce rapport.

INCLUSION A LA CELLOIDINE	PROCÉDÉ HABITUEL D'INCLUSION A LA PARAFFINE	PROCÉDÉ A L'ACÉTONE-ÉTHÉR	PROCÉDÉ A LA GOMME-GÉLATINE
1. Alcool à 70°.	1. Alcool à 70°.	1. Acétone-Ether-Eau.	1. Gomme gélatine.
2. » à 90°.	2. » à 90°.	2. Acétone-Ether-Paraff.	2. Inclusion.
3. » absolu.	3. » absolu.	3. Paraffine à 37°.	3. Durcissement
4. » » Ether.	4. » » + xylol (chloroforme).	4. Inclusion.	
5. Celloïdine liquide.	5. Xylol.		
6. Celloïdine de concen- tration moyenne.	6. Xylol + paraffine.		
7. Celloïdine épaisse.	7. Paraffine à 37°.		
8. Inclusion.	8. Paraffine à 50°.		
9. Durcissement.	9. Inclusion.		

L'inclusion à l'acétone-éther :

Les pièces, sortant de l'eau de lavage ou d'alcool faible (où on les a conservées), sont immergées dans le mélange :

(I) Acétone.....	2 vol.
Ether.....	1 vol.
Eau.....	1 vol.

Le mélange ne doit pas être opalescent; l'éther ne doit pas non plus surnager. Si c'est le cas, on rajoutera, goutte à goutte, de l'acétone jusqu'à obtention de limpidité. Il n'y a pas lieu de craindre que le mélange soit trop « fort » et occasionne des courants de diffusion ou ratatine les pièces. Des mensurations faites sur embryons ne m'ont montré qu'une diminution de volume minime, de beaucoup moindre à celle produite par la série des alcools; mais on peut évidemment faire précéder ce bain par un autre où l'eau et l'acétone seraient à parties égales. On peut laisser les pièces séjourner dans le mélange I tant que l'on voudra; elles n'y deviennent jamais dures et les colorations ultérieures ne sont pas inhibées comme cela arrive avec l'alcool, que je remplace d'ailleurs par ce mélange pour conserver les pièces durant plusieurs mois.

Le minimum de séjour est de 1 heure par millimètre d'épaisseur de la pièce.

Ensuite, dans le mélange :

(II) Acétone (anhydre).....	1 vol.
Ether (anhydre).....	1 vol.

où on laissera préalablement se dissoudre à froid quelques copeaux de paraffine à 37°.

Il ne faut pas que cette solution de paraffine soit saturée ; si, à cause d'un abaissement de température, elle commence à cristalliser, on obviara à cela en ajoutant dans le récipient quelques cc. d'Acétone-Ether aâ. Il est utile de garnir le fond du flacon de sulfate de cuivre calciné.

Le minimum de séjour dans le mélange II qui déshydrate la pièce, l'imbibe de solvant et la pénètre de paraffine à la fois, est de deux heures par millimètre d'épaisseur. Il est permis de sortir la pièce du liquide et de la laisser impunément quelques minutes à l'air libre, — une couche de paraffine se forme à sa superficie et la protège contre l'évaporation.

Jusqu'ici les manipulations ont eu lieu à la température ambiante. L'inclusion non plus ne nécessitera pas d'étuve, un banc chauffant suffit. On peut inclure directement dans la paraffine dure ; pourtant, pour éviter son ramollissement par l'acétone-éther de la pièce, quand celle-ci est volumineuse, il vaut mieux faire précéder l'inclusion définitive par un bain de paraffine à 37°. La durée des deux bains ensemble doit rarement excéder 10 à 15 minutes par millimètre d'épaisseur.

L'inclusion à la gomme-gélatine s'inspire de deux anciens procédés : l'inclusion à la gélatine (Kaiser, Nicolas) et le durcissement à la gomme (Heidenhain, Ranvier). Sa raison d'être est constituée par le fait que les inclusions à la celloïdine, à la paraffine et même au savon impliquent l'emploi de solvants des graisses et lipoïdes ; la congélation, d'autre côté, a de multiples défauts, déjà indiqués. Ce mode d'inclusion forme le complément de la fixation par la chaleur humide, car les seuls agents qui entrent en jeu, ici comme là, sont la chaleur et le sérum physiologique.

Voilà comment se présente ce procédé :

La pièce qui sort du Ringer (ou de l'eau de lavage, dans le cas de fixation chimique) est immergée dans la pseudo-solution suivante, maintenue à 37° :

A. Grénétine sèche (gélatine pure).....	6 gr.
Gomme arab. pulvérisée.....	0, 5 décigr.
Liquide de Ringer.....	20 cc.

où on la laisse un temps variable selon son volume et sa consistance, une demi-heure, par exemple, pour les pièces ayant de 1 à 2 mill. d'épaisseur

et de 3 à 4 mill. dans les autres dimensions. Ensuite on la transporte pour le même laps de temps dans :

B. Grénétine sèche.....	6 gr.
Gomme arab. pulv.....	0. 5 décigr.
Liquide de Ringer.....	6 cc.

Ce mélange ne reste liquide qu'à la température de 40 à 50° qu'il faut maintenir. En même temps, il est nécessaire de surveiller l'opération (sur le banc chauffant) en ajoutant de temps en temps quelques gouttes de Ringer pour compenser l'évaporation et en changeant la position des pièces au sein du mélange qui s'épaissit irrégulièrement.

Il ne reste ensuite qu'à laisser refroidir le mélange B après avoir disposé les pièces de manière voulue. Ces dernières sont ensuite découpées de manière à être contenues chacune à l'intérieur d'un parallépipède à proximité d'un de ses petits côtés.

Le *gel*, gomme-gélatine, ne se prête pas immédiatement à la confection de coupes fines. Je le fais donc s'épaissir à l'air libre jusqu'à consistance de cartilage, état qui est généralement acquis au bout de 12 heures. La gomme-gélatine « cartilagineuse » se microtome à sec ou humectée avec une épaisse solution de gomme et permet d'obtenir des coupes de 1 à 2 μ d'épaisseur. Pour cela, le parallépipède est serré dans la pince du microtome et les coupes (que l'on obtient souvent en ruban) sont reçues directement sur une lame recouverte d'eau froide ou elles s'étalent. En prenant les précautions contre le décollement et la dessiccation, qui seront exposées plus bas, on peut les manipuler de même que des coupes à la celloïdine, enlever la gomme-gélatine avec du Ringer tiède, colorer, etc. La gomme et la gélatine étant des colloïdes, tout en remplissant les interstices entre les cellules, ne dialysent pas dans leur intérieur.

La plupart des matériaux ayant servi pour les études sur lesquelles est basé ce travail ont été inclus à la paraffine parallèlement par le procédé classique à l'alcool xylol (ou chloroforme) et par celui de l'acétone-éther ; les inclusions à la celloïdine et à la celloïdine-paraffine (têtards) ont été pratiquées plus rarement. L'inclusion à la gomme-gélatine a rendu des services surtout pour les investigations cytologiques sur les thymus des espèces-types.

D. — L'étude du thymus pose à l'histologiste des problèmes tellement différents au point de vue de réalisations techniques que l'on se

trouve devant le dilemme : ou colorer chaque série de coupes d'une douzaine de manières différentes, ou employer des colorations *panoptiques* permettant de résoudre sur la même coupe plusieurs questions à la fois. Sans nier la valeur de contrôle des colorations multiples, il faut avouer que les comparaisons entre deux éléments supposés identiques sur deux coupes différemment colorées ne sont pas rigoureusement exactes. La plupart des colorations utilisées en histologie sont ou des colorations *succédanées* ou des colorations *régressives*. Les dernières, précieuses pour la pure « mise en évidence » de certains éléments, n'ont qu'une valeur relative quand il s'agit de caractériser et de diagnostiquer. Les colorations *succédanées*, d'autre côté si employées, sont simplement désastreuses par l'intervention des affinités naturelles qu'elles produisent : un colorant basique survenant après un colorant acide (et vice versa) est absorbé d'une façon artificielle, réglée non pas par la structure moléculaire des éléments, mais par le pouvoir mordançant du premier colorant ; s'il se forme des composés, ils ne se font plus avec les éléments des tissus, mais avec les acides du colorant précédant ; les lavages intermédiaires et plus ou moins prolongés tendent à dissocier les deux colorants et leurs composés de manière imprévue ; et si pour remédier à la surcoloration obtenue on essaye encore de « différencier », c'est — théoriquement — à ne plus s'y reconnaître. Bref, deux coupes pareilles colorées par le même système de colorations *succédanées* n'ont, le plus souvent, rien de comparable.

Le remède est à côté du mal : une technique histologique qui veut être raisonnée doit faire le plus d'emploi possible des colorations *simultanées*.

Après Ehrlich, Pappenheim et Michaelis ont souligné les avantages des solutions multiples employées en coloration simultanée. Un type de ces mélanges est le Triacide. Un autre, le Romanovsky. Un troisième, le Van-Gieson. Les colorants cités ont pourtant leurs défauts, défauts de réalisation, non de principe. Le Triacide classique ne contient qu'un colorant basique exclusivement chromatinique : le Vert de Méthyle ; sa préparation, même avec les poudres doubles de Grüber, est malaisée ; sa conservation laisse à désirer. Le Romanovsky, sous sa forme la plus répandue, le Giemsa, demande une préparation extemporanée, donne des précipités nécessaires, mais incommodes ; étant un produit secret, il varie dans sa qualité, soit par suite de changements apportés dans sa fabrication, soit en vieillissant. En plus, il ne contient qu'un seul colorant acide à côté de multiples basiques. Le Van-Gieson serait parfait dans son genre si ce

n'était son acide picrique qui agit plutôt comme décolorant que comme colorant proprement dit.

Réunissant les avantages du premier et du second type, le mélange polychrome Toluidine-Erythrosine-Jaune-Naphtol peut être considéré comme le colorant à toutes fins par excellence. Contenant, hormis ses composés, de l'Azur de Toluidine et les sels éosiniques et naphtylaminiques de toluidine en solution hydroalcoolique stable à longue échéance, -- tout en étant dissociable, -- il déploie une gamme de teintes comprenant toutes les couleurs du spectre : Violet (Cartilage, Mastzellen, Mucus), Bleu (Chromatine, éléments basophiles), Vert (hématies, granulations naphthophiles), Jaune (couche cornée, fibres du cristallin), Orangé (muscles, élastine), Rouge (éléments acidophiles, connectif), Gris brun (granulations neutrophiles). Ces données sont exactement valables pour les tissus fixées à la chaleur ou à l'alcool, mais le mélange développe le même pouvoir colorant envers les pièces traitées par les fixateurs les plus divers et même osmiées.

La présence de formol, d'alcool et d'acétone en fait un fixateur en même temps qu'un colorant, d'où son mode d'application mentionné au § A et la possibilité de l'appliquer aussi simplement que le Leishmann aux frottis. J'ajoute que le T-E-N appliqué sans déshydratation subséquente par l'alcool donne la teinte rouge caractéristique de l'Azur aux noyaux des lymphocytes, des Plasmodium, des Trypanosomes. J'exposerai plus bas la technique spéciale de son application à la mise en évidence de mitochondries, etc., sur coupes.

Le polychrome T-E-N conserve son pouvoir colorant en bouteille bouchée près d'une année¹, est filtrable sans décomposition, ne donne pas de précipités à la chaleur, ne surcolore jamais. Son mode de préparation a été indiqué par moi dans la *Zeitschrift f. wiss. Mikr. und Mikr. Technik*, 1913.

La coloration par le T-E-N achevée (5 à 10 minutes), on peut chercher à la conserver telle quelle ou à développer sa richesse chromatique. Dans le premier cas, quand il s'agit de formations difficilement colorables et l'on craint toute perte de colorants basiques par le passage à travers l'alcool, il suffit de les fixer par une solution de molybdate d'ammonium saturée (rincer à l'eau avant le traitement ultérieur). Si l'on veut éviter le virage de la teinte rouge d'azur au bleu, virage produit

1. Le rajeunissement peut-être obtenu par l'addition de quelques cc. d'une solution alcoolique d'Erythrosine. On trouve le T-E-N chez Grübler.

par l'alcool, le mieux est de monter dans un milieu aqueux présentant à peu près le même indice de réfraction que l'huile d'immersion. Cette condition est remplie par le miel purifié : mélange naturel de glucose et lévulose. Dans la majorité des cas pourtant, on cherchera à faire l'analyse chromatique de la coupe ; on la déshydratera donc directement à l'alcool absolu, passera au xylol et montera au baume. Parfois quand le xylol — ou son équivalent — ayant servi à préparer le baume est de mauvaise qualité (xylol jauni) la coloration (basique surtout) disparaît au bout d'un temps variable. Pour pouvoir garder les préparations durant des années, même en les exposant à la lumière, je les monte dans le mélange Huile de Cèdre-Dammar indiqué dans la note citée ¹.

Voici comment on procède pour mettre en évidence les mitochondries et certaines autres structures intracellulaires difficilement colorables, granulations azurophiles, etc. En alcalinisant le T-E-N, comme c'est la règle pour les colorants contenant ou produisant un Azur, on accentue son pouvoir chromatique envers les substances normalement peu colorables. Le meilleur mode d'alcalinisation est d'exposer pendant quelques instants la lame retournée au-dessus d'un flacon ouvert rempli d'ammoniaque. On fixe au molybdate comme ci-dessus. Il s'agit maintenant d'affaiblir la coloration qui est très intense, de façon à mettre en évidence les formations voulues. Ceci, si l'on ne veut pas tâtonner, ne doit se faire qu'avec le contrôle du microscope, et — vu la petitesse des organites recherchés — sous l'immersion. Il faut donc employer un décolorant présentant un indice de réfraction proche de 1,5. On l'obtient en ajoutant XX gouttes de Lysol (dit « parfumé ») à 20 cc. de Toluol. Les coupes rincées à l'eau après le molybdate, puis déshydratées, sont passées au xylol auquel on ajoute ensuite quelques gouttes de Lysol-Toluol. On recouvre d'une lamelle en gélatine (du Dr *Pranter*, chez Grübler), et observe avec l'objectif à immersion. Quand les organites cherchés commencent à ressortir, on lève l'objectif — auquel la lamelle dans la plupart des cas adhère — puis on lave la lame copieusement au xylol avant de monter.

Pour revenir aux colorations simultanées, je donne la formule d'un mélange destiné à l'analyse différentielle des éléments conjonctifs, qui présente l'avantage de plus grande sensibilité par comparaison avec les colorants à base d'acide picrique et qui est d'application plus simple et plus sûre que le *Mallory* :

1. En diluant le « Dammar-Huile de Cèdre » avec du chloroforme on obtient un vernis, qui peut remplacer le montage sous lamelle, car il est lavable et ne se craquelle pas.

Brillantschwartz à 1 ‰.....	5 cc.
Hélianthine à 1 ‰.....	7 cc.
Acide acétique crist. à 10 ‰.....	1 cc.
Eau distillée.....	20 cc.

Laver directement à l'alcool absolu et monter.

A remarquer que les muscles striés sont colorés par ce mélange (BrH) d'une manière spéciale et très caractéristique.

E. — Tous les procédés de collage de coupes à la paraffine utilisés à ce jour, excepté celui de l'adhésion (albumine, gélatine, traumaticine, gomme) ont le défaut de donner un fond coloré, cause de multiples erreurs. Le procédé d'adhésion par eau ou l'alcool faible, serait parfait s'il n'était pas si aléatoire. Je le remplace par celui du collage à l'huile de cèdre. Les coupes sont reçues dans un récipient rempli d'eau tiède, sur laquelle on a fait tomber *une* goutte d'huile de cèdre bien liquide, qui forme immédiatement une couche irisée d'épaisseur minime. Les coupes s'étalent parfaitement, l'eau n'ayant pas besoin d'être plus que tiède (20 à 25°), car l'huile de cèdre « sensibilise » la paraffine envers la chaleur ; elle semble la sensibiliser également envers les forces d'adhésion, car après avoir pêché les coupes avec une lame (qui n'a pas besoin d'être dégraissée) et les avoir séchées, on constate qu'elles supportent toutes les manipulations ultérieures et même la digestion sans quitter leur support. Ceci est valable également pour les pièces fixées aux liquides chromosomiques, qui d'habitude donnent des coupes ayant une fâcheuse tendance au décollement.

Le même procédé n'est pas applicable aux coupes à la gomme-gélatine, puisque pour celle-ci il faut éviter à tout prix la dessiccation. J'ai recours ici à l'artifice suivant : la lame est entourée d'une feuille de papier à cigarettes appliquée sur le côté qui porte les coupes humides. Les bords du papier sont collés au verso de la lame par une trace de baume. Cette enveloppe protectrice n'est enlevée qu'au moment de monter les coupes sous lamelle, ce qui se fait facilement sans que celles-ci cessent d'adhérer à la lame. Le procédé du papier à cigarettes permet aussi de manipuler aisément toute coupe à main levée.

A ce propos, je décrirai un petit appareil qui m'a rendu de grands services dans des endroits où il est impossible d'avoir un microtome avec soi ¹. Il permet d'obtenir avec une facilité incomparable des coupes en ruban, si l'on veut de 3 à 4 μ . L'épaisseur des coupes n'est pas régu-

1. Le microtome dont je me suis servi habituellement était celui de Minot ; quelques pièces ont été coupées au Dumaige.

lière, il est vrai, mais, étant en série, elles suffisent amplement aux études anatomiques et histologiques que l'on peut avoir en vue durant un voyage.

Ce petit microtome, plus simple encore que celui de Ranvier, est constitué par une boîte rectangulaire en verre ou en porcelaine. On y coule un bloc de paraffine, que l'on détache ensuite et sur lequel on colle la pièce à couper dans la position voulue. La hauteur du bloc de paraffine est réglée de manière qu'un rasoir glissant sur la boîte puisse entamer la pièce. Ce réglage s'obtient en plaçant des feuilles de papier dans le fond de la boîte. Le rasoir, guidé par la glissière que constituent les bords de la boîte, enlève toute une série de coupes sans qu'on ait besoin de changer le niveau de la pièce. C'est l'*inclinaison du rasoir* que l'on fait varier en la rapprochant doucement de la verticale, ce qui ne constitue qu'un tour de main, vite appris. Quand les coupes cessent de s'effectuer, on place de nouveau sous le bloc une feuille de papier et l'on recommence à couper. Les séries ainsi obtenues sont composées de coupes ayant l'épaisseur de 3-5-10 μ , ce qui dépend surtout de la paraffine, de l'aiguisage du rasoir et un peu de l'habileté de l'opérateur.

Cette habileté de l'opérateur est surtout mise à l'épreuve quand il s'agit de dissocier les tissus. Un dispositif mécanique utilisant la sonnette électrique a été décrit par moi dans une note de *l'Anatom. Anzeiger* (1912), à laquelle je renvoie le lecteur.

Dans des préparations pareilles, il existe toujours deux ou trois places de choix, où les dispositions cherchées se rencontrent avec une netteté particulière. Pour pouvoir marquer et retrouver ces places, j'ai fait construire (chez Zeiss) un marqueur dont le principe diffère de ceux employés généralement. On trouvera la description de cet appareil dans ma note *Zur Vereinfachung etc.*, in *Zeitschrift f. wis. Mikr.*

RÉSUMÉ HISTORIQUE

L'histoire des travaux sur le thymus se divise très naturellement en trois périodes dont chacune est caractérisée par les moyens matériels d'investigation à la disposition des chercheurs et, comme conséquence, la manière dont le problème de l'organe est abordé.

Durant la première période — la « période anatomique » — on étudiait la morphologie macroscopique du thymus, cherchait à décrire et à définir l'organe. Le problème principal de cette période était l'existence affirmée

par les uns, niée par les autres, d'une cavité centrale et de conduits excréteurs.

La seconde période histologique était le temps de recherches sur la structure microscopique de l'organe et son ontogenèse. C'était surtout l'origine et la signification de petites cellules thymiques, la signification des Corps d'Hassal et d'autres formations atypiques qui préoccupaient les chercheurs. L'expérimentation physiologique consistait principalement dans l'extirpation du thymus et des observations sur l'action de son extrait.

La troisième période — cytologique et histophysiologique par excellence — voit enfin aborder l'étude de la structure fine, intracellulaire des éléments thymiques et tâche d'élucider les images obtenues par l'expérimentation systématique dans les diverses conditions biologiques. Les données sur la phylogénie du thymus et la comparaison de son activité dans la série des vertébrés apportent des éléments nouveaux à la compréhension de son rôle biologique.

Nous passerons en revue les principaux résultats acquis par l'étude anatomique, génétique, histologique et physiologique du thymus.

1. Anatomie

Le thymus a été de tout temps connu chez les animaux de boucherie comme le témoigne l'existence dans toutes les langues d'un mot spécial servant à désigner cette partie du corps : *θυμος* en grec, *thymus* ou *glandium* en latin, « la thyme » (*sic*) « ris » ou « fagoue » en français, « il timo » en italien, « Brisel », « Schweder », « Milchfleisch » en allemand, *Breast-glandule*, *necksweetbread* en anglais, « Brystkertlen » en danois, « Borst-Klier » en flamand, *groudnaia*, *zobnaia jelieza*, ou vulgo-*slatkoie miasso*, en russe.

Les anciens (*Ruphus d'Ephèse*), les premiers anatomistes (VESALE, BARTHOLIN) connaissaient l'existence de l'organe chez l'homme. VICQ D'AZYR (1792) découvre le thymus sous le sternum de jeunes singes. EMMERT et BURGEATZY trouvent un thymus volumineux, de la grosseur du poumon, chez la jeune chauve-souris ; l'organe, d'après eux, persiste chez l'adulte. MECKEL indique que chez le cobaye le thymus est non thoracique, mais cervical. JACOBSON s'élève contre la confusion entre la glande hibernale et le thymus. HAUGSTEDT étudie en détail l'organe chez le chien, le chat, le herisson et note son existence

chez plusieurs espèces, tels le cheval, le cerf, le rat, etc. ; il le trouve chez les embryons de porc, de mouton et de bœuf. SIMON décrit l'anatomie du thymus chez les représentants de presque tous les groupes de mammifères, même chez la baleine, l'éléphant, le phoque, les édentés, les monotrèmes.

SIEBOLD ET STANNIUS en 1846 constatent que « chez les Mammifères le thymus ne manque (ou n'est avorté) que chez les marsupiaux ».

L'existence générale du thymus chez les Mammifères était donc reconnue très tôt, mais c'est seulement en 1898 que SYMINGTON et JOHNSTONE complètent ces connaissances en décrivant le thymus des Didelphes.

La connaissance de la structure macroscopique de l'organe avait passé par plus d'errements. DIONIS en 1698 remarque que le thymus présente dans la partie moyenne une cavité qui est pleine de lymphe. MORAND dit que « le thymus est composé de vésicules comme le poumon », opinion partagée par BICHAT ; MECKEL en même temps trouvait « bei Untersuchungen ganz frischer Brustdrüsen, selbst beim bloßen Einschneiden und dem leisesten Einblasen von Luft in jedem der beiden Seitenlappen eine grosse Höhle, bisweilen durch Zwischenwände in mehrere kleinere abgeteilt... » D'autre côté, PORTAL indique que « HEISTER pensoit que le canal excréteur dont il croyait le thymus pourvu, se rendoit à la base de la langue. DU VERNOY disoit l'avoir suivi jusque derrière l'os hyoïde. »

ST.-HILAIRE note l'existence d'un « conduit excréteur » en communication avec la v. sous-clavière gauche et MARTINEAU dit avoir vu après compression du thymus une augmentation de volume du ventricule, d'où il conclut à une relation conductive directe entre les deux organes. COOPER déroule le thymus en un chapelet de grains attachés à un cordon central. Mais HAUGSTEDT et FRIEDLEBEN constatent définitivement l'absence de cavités et de conduits thymiques.

Les vaisseaux sanguins du thymus ont été déjà décrits dans les *Anat. Untersuch.* LUCAE. COOPER indique que ses vaisseaux lymphatiques se déverseraient dans la partie supérieure du canal thoracique. SABATIER et CLOQUET font provenir les nerfs du thymus soit du système grand sympathique, soit d'un petit ganglion cervical et du nerf phrénique.

Des descriptions plus récentes ont été données par WATNEY pour la vascularisation, par SEVERÉANU par les lymphatiques et par BOVERO et HALLION et MOREL pour l'innervation du thymus.

L'existence du thymus chez les Vertébrés inférieurs a été niée autrefois par HAUGSTEDT : « Sola mammalia thymo gaudere mihi videntur... ».

Pourtant MORGAGNI l'avait déjà décrit chez les Oiseaux sous forme de... « duo, tria vel plura corpora glandulosa », disposés le long du cou, mais les considérait comme glandes lymphatiques. CARUS indique comme thymus chez les Lézards et le Crocodile « massam glanduloso-adiposam, in utroque colli latere sitam ». BLASIUS l'avait vu chez les Serpents... « vasis circa collum situatis adcumbens ». CARUS remarquait chez les Batraciens... « organa glandulosa rubicunda in utroque ossis hyoidei latere sita ». Mais chez les Poissons, NORTEL considérait comme « analogue » au tymus — la vésicule natatoire... Dans le « Nouveau Manuel » de SIEBOLD et STANNIUS (trad. franç. 1846) nous trouvons des descriptions déjà très exactes, anatomiquement, du thymus, mais entachés parfois par la confusion avec la glande thyroïde. Ainsi, chez les Oiseaux, les auteurs indiquent la présence presque constante de corps... « petits, arrondis ou allongés, très riches en vaisseaux, situés à côté de la trachée artère... et attachés assez intimement aux carotides ». Chez les Ophidiens... « une glande lobulée et arrondie, qui se trouve au devant du cœur (thyroïde J.S.) et deux autres qui avoisinent les veines jugulaires ».(thymus). Chez les Chéloniens et Crocodiles... « d'autres glandes plus petites au voisinage des vaisseaux du cou ». Chez les Anoures « ... deux petits corps situés près des arcs aortiques et... deux autres plus antérieurs.... « Cependant, pour les Poissons aucune donnée positive n'est mentionnée, bien qu'un des auteurs, STANNIUS, connaisse l'emplacement du thymus chez les poissons osseux : « au der hinteren Grenze des Schultergürtels, längs der Scapula, auf dem truncus lateralis nervi vagi ». Pour le thymus des Sélaciens, la première description est donnée par ECKER : « ... aussen von den grossen Rückenmuskeln zwieschen diesen und der Kiemenhöhle, hinter dem Spritzloch ; nach oben ist es breit und von einem platten Muskel bedeck, nach unten dringt es keilförmig zwischen Kiemenbögen und Rückenmuskeln. »

Ces études anatomiques chez les vertébrés intérieurs ont été reprises par des auteurs plus récents. WATNEY et CUÉNOT décrivent le thymus des Oiseaux de basse-cour. PÉNSA l'étudie chez un grand nombre de Grimpeurs, Passereaux, Rapaces et Palmipèdes. Chez les Reptiles, l'anatomie du thymus est étudiée par SIMON (qui a pris souvent de la graisse pour l'organe) et par AFANASSIEW. VAN-BEMMELEN le décrit chez un grand nombre d'espèces de sauriens, quelques ophidiens et chéloniens. La disposition anatomique du thymus des Batraciens a fait l'objet d'études de LESDIG AFANASSIEW, MAURER et surtout de BOLAU qui passent en

revue un nombre considérable d'espèces. Les données de STANNIUS et ECKER sur l'anatomie du thymus des Poissons ont été précisées par LEYDIG, WATNEY, MAURER, SCHAFER, PRYMAK, FRIETSCH et surtout HAMMAR. PARKER et BRYCE ont décrit l'organe chez les Dipneustes et SCHAFER a noté son existence chez l'Ammocètes.

La présence du thymus est donc constatée dans tous les groupes de Vertébrés sans exception.

2. L'organogénèse

C'est le thymus des Mammifères qui a été l'objet des études les plus nombreuses. KELLIKER et STIEDA ont indiqué sans préciser l'origine branchiale de l'organe. Ensuite, tandis que BORN, DE MEURON, FRORIEP et MALL le voyaient naître au dépens de la partie ventrale de la troisième poche endodermique, HIS FISCHER, KASTSCHENKO, PERSOL et PRENANT croyaient également à la participation de l'ectoderme de l'invagination correspondante (sinus précervical). Plus récemment VERDUN et ZUCKERKANDL tendent à considérer l'origine endodermique comme exclusive, tandis que RABL, RUBEN et ZOTTERMANN, ainsi que MAXIMOFF sont pour la participation plus ou moins active de l'élément ectodermique. PRENANT et GROSCHUFF indiquent en plus l'existence d'un métamère thymique de la quatrième fente branchiale et ROUD croit à l'origine exclusivement ectodermique de l'organe.

Chez les Oiseaux il existe en plus une incertitude concernant le nombre des fentes qui donnent origine au thymus, bien qu'une seule espèce — le poulet — ait servi d'objet de la plupart d'études. Pour DE MEURON c'est la région dorsale de la troisième poche et la région ventrale de la troisième et quatrième. VAN BEMMELEN voit le thymus se former au dépens des troisième et quatrième poches, tandis que l'ébauche qui se forme à la deuxième s'atrophie. MALL décrit la partie dorsale de l'endoderme de la troisième poche comme seule donnant naissance au thymus. Pour KASTSCHENKO, ce sont trois ébauches endodermiques des troisième, quatrième et cinquième poches et deux ébauches ectodermiques des troisième et quatrième invaginations qui prennent part à la constitution de l'organe. VERDUN voit naître le thymus à la partie dorsale et supérieure de l'endoderme des troisième et quatrième poches. En 1913 HELGESSON étudie son organogénèse chez le moineau et le fait provenir de l'endoderme de la troisième poche, exclusivement. La même constatation est faite par HAMILTON chez le canard.

Les opinions sont moins partagées en ce qui concerne l'organogénèse du thymus des Reptiles ; chez les sauriens, DE MEURON le voit naître dorsalement aux deuxième, troisième et quatrième poches ; VAN BEMMELEN de même aux deuxième et troisième poches. Les mêmes poches donnent naissance au thymus d'après MAURER, mais la troisième fournit, hormis la dorsale, également une ébauche ventrale. PRENANT et ST-RÉMY constatent aussi la provenance des deuxième et troisième poches. Les mêmes auteurs sont en concordance avec VAN BEMMELEN en ce qui concerne le lieu de naissance du thymus des ophiidiens : c'est la quatrième et la cinquième poches. Seul le dernier auteur a étudié l'origine du thymus chez les chéloniens où l'organe naît à la troisième poche ; l'ébauche de la deuxième disparaît ensuite.

Encore plus concordantes sont les données sur l'organogénèse du thymus des Batraciens anoures. GÖTTE, DE MEURON, MAURER, STÖR et DRÜNER voient son origine dans la partie dorsale de la deuxième poche, l'ébauche de la première n'arrivant pas à ce développer. Quelques divergences existent en ce qui concerne les urodèles : MAURER décrit la formation d'ébauches thymiques endodermiques à toutes les fentes branchiales, mais, tandis que les deux premiers s'atrophient, l'organe se forme au dépens des trois derniers. Pour LIVINI — chez les *salamandrines* — il n'y a que la cinquième qui donne l'organe définitif. DRÜNER confirme la description de MAURER chez *Siredon*, mais d'après lui l'ectoderme prend part à la constitution du thymus.

L'embryogénie du thymus a été étudiée chez les Sélaciens par DOHRN, qui note l'existence d'une série d'ébauches endodermiques, décroissantes d'avant en arrière et disposées du côté dorsal de chaque fente branchiale. Chez les squales, la quatrième et la cinquième s'atrophient ; chez les raies, les ébauches sont non solides, mais vésiculeuses et la cinquième dégénère. VON BEMMELEN et DE MEURON confirment la description de DOHRN, mais FRORIEP croit à la participation de l'ectoderme, ce qui est contesté par ANTIPA. BEARD modifie quelque peu les données de DOHRN en notant l'absence d'atrophie chez les raies et la formation d'ébauches creuses chez les squales. MAXIMOFF indique l'existence d'un thymus rudimentaire de l'évent.

C'est à MAURER qu'on doit la connaissance du développement de l'organe chez les Téléostéens ; il naît par quatre ou cinq ébauches branchiomères, qui se confondent en une masse unique. Ces observations sont confirmées par NUSSBAUM et PRYMAK et par HAMMAR. Ce dernier auteur,

avec ANKARSYART, étudie le développement du thymus chez les ganoïdes où l'organe est primitivement indivis.

L'organogénèse du thymus est donc connue dans ses traits généraux pour les cinq grandes classes de Vertébrés. Il subsiste de l'incertitude concernant la participation de l'ectoderme à la constitution de l'organe et les données sont quelque peu contradictoires en ce qui concerne le nombre de fentes branchiales qui donnent naissance au thymus chez les Vertébrés inférieurs.

3. Histologie et Histogénèse

Plusieurs questions se posent à l'esprit de l'observateur, qui a devant lui une préparation de thymus : quelle est l'origine et la signification des petites cellules thymiques ? La nature du réticulum ? Celle des corps d'Hassal ? Que signifient les autres formations atypiques du thymus, auxquelles on a donné les noms de myoïdes, cellules géantes, cystes ? Existe-t-il une granulopoïèse ou hémopoïèse dans l'organe ?

Je résumerai les opinions des auteurs sur ces diverses questions :

1^o LES PETITES CELLULES THYMIQUES. — Pour les premiers histologistes qui ont étudié le thymus, il était hors de doute que les petites cellules thymiques devaient être considérées comme de vrais lymphocytes, pareils à ceux que l'on trouve dans les autres organes lymphoïdes (HIS, STIEDA). Mais cette opinion devait bientôt rencontrer la contradiction ; toute une série d'auteurs, TOURNEUX, HERRMANN, PRENANT, MAURER, SCHULTZE, BEARD, STÖHR, NUSSBAUM, PRYMAK, CHEVAL, GHIKA, DUSTIN se mettent à défendre l'hypothèse de la transformation directe des cellules de l'ébauche épithéliale en petits « thymocytes » présentant seulement un aspect lymphoïde, mais nullement homologues aux vrais lymphocytes. Pour BEARD, toutefois, le thymus épithélial est le lieu d'origine primaire et exclusive de tous les « lymphocytes » du corps. Pour RETTERER, les cellules lymphoïdes du corps proviennent normalement des épithéliums, entre autres de celui du thymus.

Cette théorie d'origine épithéliale des lymphocytes ne devait pas prévaloir longtemps. Après quelques hésitations, HAMMAR revient à l'ancienne théorie : celle de la vraie nature lymphoïde des petites cellules thymiques, théorie défendue par VON EBNER, VER ECKE, SCHAFFER et LEWIS. Dans une série d'études histogénétiques, MAXIMOFF apporte les arguments nécessaires, en décrivant les images d'immigration de lymphocytes dans l'é-

bauche épithéliale. Ceci est confirmé pour les oiseaux et reptiles par DANTCHAKOWA. Tout en constatant l'existence de l'immigration, SALKIND note la formation des lymphocytes *in loco* au dépens d'éléments connectifs du thymus. Peu à peu, un revirement se produit, et malgré l'opinion de DUSTIN, qui se refuse « à voir dans les petites cellules de vulgaires lymphocytes », la majorité d'histologistes commence à les considérer comme tels.

2° LA TRAME DE L'ORGANE. — Quatre opinions sont représentées par les auteurs. Les anciens histologistes, même WATNEY, considéraient le réticulum de l'organe comme identique à celui des ganglions lymphatiques, c'est-à-dire connectif. La découverte de l'origine épithéliale de l'organe a eu pour conséquence la théorie de la nature exclusivement épithéliale de la trame thymique, telle est l'opinion de PRENANT, BEARD, RABL, STÖHR, HAMMAR, MIETENS, MAXIMOFF. D'autre côté, des auteurs tels que HIS, STIEDA, DOHRN, MAURER, SHULTZE, NUSSBAUM et PRIMAK, DUSTIN reviennent à l'ancienne théorie et croient que les éléments épithéliaux disparaissent presque complètement, tandis que le réticulum que l'on observe est d'origine secondaire, connective. Enfin, la quatrième opinion est représentée par VON EBNER, VAN BEMMELEN, VER ECKE, SCHAFER et SALKIND qui constatent l'existence d'une double trame en partie épithéliale, en partie connective.

L'étude de la structure fine des cellules de la trame de l'organe est peu avancée. HAMMAR y décrit des différenciations fibrillaires. PENSA et CIACCIO notent l'existence de structures intracellulaires et de granulations. SALKIND indique l'existence d'un appareil mitochondrial dans les cellules du thymus et le décrit en détail chez les mammifères. PAPPENHEIMER constate l'existence de mitochondries chez la grenouille.

3° LES CORPS D'HASSAL. — Pour certains auteurs, ces formations sont d'origine épithéliale, pour d'autres, d'origine connective. Les premiers les font provenir soit des restes de l'ébauche épithéliale primitive (HIS, KRAUSE), ou d'inclusions para-thyroïdiques (BEARD), soit d'une modification locale du réticulum épithélial (PRENANT, HAMMAR, MAXIMOFF, REGAUD et CRÉMIEUX, JOLLY et LEVIN). Les seconds, parmi lesquels nous trouvons les anciens histologistes KÆLLIKER, JENDRASSIK, RANVIER, AFANASSIEW et plus récemment — NUSSBAUM, MACHOWSKY, PRYMAK, DUSTIN — font provenir les corps d'Hassal soit de vaisseaux oblitérés, soit d'autres éléments connectifs du thymus. †

La signification des corps d'Hassal est simple pour les partisans de

la théorie connective : ce sont des « cicatrices vasculaires » ou des produits d'évolution atypique d'éléments connectifs. Des théories plus complexes ont été mises en avant par ceux qui voient dans les corps d'Hassal des formations épithéliales : certains auteurs veulent y avoir constaté la production de lécithine (CIACCIO), graisse et chaux (HERXHEIMER), mucus (MONGUIDI), substance cornée (KOHN), éléidine (LETULLE et NATHAN-LARRIER), colloïde (KCELLIKER, CAPOBIANCO). D'autres les considèrent comme des organes de sécrétion thymique (VER EECKE), ou des centres de destruction du réticulum (REGAUD et CRÉMIEUX) ou enfin comme des produits d'autolyse fonctionnelle (SALKIND).

4° LES MYOÏDES ET AUTRES FORMATIONS ATYPIQUES. — Les mêmes opinions diverses qui ont vu le jour à propos des corps d'Hassal se manifestent à propos des cellules géantes et des cystes, ciliés ou non, que l'on rencontre dans le thymus. Pour les uns, ce sont des modifications de l'épithélium (HAMMAR), pour les autres, des formations connectives (DUSTIN). L'étude de leur signification est encore moins avancée que celle des corps d'Hassal. La plupart des auteurs se contentent de les considérer comme produits de dégénérescence localisée du parenchyme thymique, seul CHEVAL croit que les cavités thymiques proviennent d'une « retransformation » de lymphocytes en épithélium.

Les myoïdes du thymus ont été vus pour la première fois par LEYDIG. FLEISCHL les considérait comme éléments nerveux, AFANASSIEW comme restes de hématies, MAYER comme sarkolytes. La question de leur origine est controversée ; pour PENZA, ils sont exogènes et pénètrent l'ébauche thymique durant son développement ; la même opinion est représentée par WASSJUTOTSKIN. WEISSENBERG croit à une pénétration tardive d'éléments myoïdes, HAMMAR, au contraire, voit dans les myoïdes des cellules épithéliales à différenciation musculaire. D'autre côté, DUSTIN ne doute pas que ces éléments proviennent du tissu conjonctif qui, périodiquement, envahirait l'organe chez les vertébrés inférieurs.

5° HÉMOPOÏÈSE ET GRANULOPOÏÈSE. — La plupart des auteurs répondent négativement à la probabilité d'une formation de globules rouges dans le thymus ; seul GHKA croit l'avoir constatée en certains cas. Au contraire, la formation de granulocytes (éosinophiles) dans le thymus a été observée par SCHAFFER, WEIDENREICH et ses élèves. SCHAFFER a également observé la formation de plasmazellen qui, pour lui, proviennent des lymphocytes de l'organe. D'autres constatations de granulopoïèse ont été faites dans des cas pathologiques et chez l'homme.

4. Physiologie

Toutes considérations d'ordre médical étant étrangères à ce travail, je laisserai de côté les descriptions qui ont pour objet la pathologie du thymus ou sa pharmacodynamie chez l'homme. D'ailleurs, c'est surtout à l'expérimentation sur les animaux de laboratoire que nous devons le peu qui est connu de la physiologie du thymus.

Les opinions des anciens auteurs sur le rôle du thymus se trouvent résumées chez HAUGSTEDT et j'en reproduis quelques-unes : Le thymus était présumé... « succum nerveum depurare, » — « glandulam esse salivalem », — « calorem animaleum procreare », — « liquorem pericardii secernere », — « organa generationis in superiori corporis parte representare », — « pulmones comprimendo soporem fœtus atque animalium hybernantium sustinere », — et même — « esse apparatus branchialem in embryo... »

Deux voies ont été suivies par les expérimentateurs modernes. La majorité avait recours à l'extirpation de l'organe ayant en vue de déterminer son rôle physiologique par l'interprétation des phénomènes négatifs qui seraient provoqués par son absence ; la minorité empruntait un autre chemin en étudiant les modifications de l'organe en place sous l'influence d'interventions expérimentales. Ces deux méthodes ont été complétées par l'étude de l'action de l'extrait ou des greffes thymiques et par l'analyse biochimique de l'organe.

1^o THYMECTOMIE. — Le premier qui pratiqua la thymectomie fut RESTELLI (1845). Il a opéré des veaux, des moutons et des chiens, mais sur ses 98 sujets, 6 seulement ont vécu d'une à trois semaines, les autres mouraient durant l'opération. Les survivants présentaient comme phénomène principal une faim inextinguible. Ensuite, FRIEDLEBEN opérait des chèvres et des chiens ; il était plus heureux, car certains de ses chiens sans thymus vivaient de trois à quatre mois ; les animaux maigrissaient fortement et présentaient un appétit anormalement fort. FRIEDLEBEN constatait parfois un retard dans l'ossification des os longs. Il pratiqua aussi des thymectomies et splenectomies simultanées, ce qui hâtait l'apparition de phénomènes morbides et de la mort. Il avait déjà pu remarquer, surtout chez les chèvres, que le moindre reste de l'organe suffisait pour sa reconstitution, après quoi les animaux devenaient complètement normaux.

Plus récemment, de nouvelles expériences ont été entreprises par

LANGERHANS et SABELIEW ; leurs lapins ne se ressentaient nullement des suites de l'opération. Le même résultat négatif a été obtenu par GLÜCK sur des lapins et des chiens.

TARULLI et LO MONACO thymectomisaient des chiens et des poulets. Leurs chiens se passaient également très bien du thymus, mais présentaient pourtant, durant quelque temps, une faim pathologique, de l'hyperleucocytose avec éosinophilie, de la perte de poils et quelques phénomènes rachitiques. Chez les poulets, au contraire, l'opération était suivie de mort rapide quand elle était complète ; quand on n'enlevait qu'un thymus du poulet, celui-ci se remettait complètement au bout de quelque temps ; des résultats analogues ont été obtenus dernièrement chez le poulet par COUTÈRE.

Les lapins et les chiens thymectomisés de CARBONE ne présentaient aucun phénomène pathologique, sauf une légère azoturie. Au contraire, PETRONE et BAGALA voyaient chez les mêmes animaux se produire, par suite d'ablation de l'organe, des anémies mortelles.

Ensuite, GHKA constatait aussi l'influence morbide de la thymectomie. La plupart des chats et lapins qu'il avait opérés maigrissaient progressivement et mouraient de cachexie. Mais d'autres, au contraire, supportaient bien la privation de thymus. De nouveau, COZZOLINO ne remarquait rien d'anormal (sauf une résistance amoindrie envers la toxine diphtérique) chez le lapin thymectomisé. Un résultat négatif pareil a été noté par SWALE-VINCENT, PATTON et GOODDAL chez le cobaye, par SINNHUBER chez le chien. FISCHER reprend les expériences sur la chèvre, le chien et le lapin et arrive au même résultat négatif. Ses animaux ne souffrent nullement de l'absence de thymus. Un autre expérimentateur, BASCH, publie des observations diamétralement opposées : ses chiens thymectomisés présentaient une série de symptômes dont les plus saillants consistaient dans un retard dans l'ossification, une friabilité générale des os ; un amaigrissement et une sorte de crétinisme étaient également notés. Mais, d'après cet auteur, tous ces symptômes finissent par s'amender. Telle n'est pas l'opinion de KLOSE et VOGT qui avaient fait subir la thymectomie à 54 chiens. La mort, au bout de 7 à 24 mois, est le résultat constant de la thymectomie. Les animaux passent par un « stadium adipositatis » suivi d'un « stadium cachecticum » qui finit par « l'idiotia thymica » et le « coma thymicum ». Les os sont lésés comme dans les expériences de BACH et on constate une certaine dégénérescence de la substance des centres nerveux,

HART et NORDMANN sont arrivés à des résultats pareils : pour eux également l'extirpation totale, mais non l'extirpation partielle, a pour suite une lente consommation. L'organe serait en rapport avec l'assimilation nutritive et avec la régularisation de la pression sanguine. SOLI et ZEILER ont formulé des données contradictoires en ce qui concerne le nombre de leucocytes du sang après la thymectomie. D'après LAMPE le nombre de lymphocytes proprement dits est diminué.

Tout récemment, PAPPENHEIMER obtient de nouveau un résultat complètement négatif avec des rats thymectomisés ; il est vrai qu'il n'enlevait pas le thymus cervical existant chez cette espèce.

ABELOUS et BILLARD en enlevant le thymus chez les grenouilles ont cru constater une intoxication rapidement mortelle avec paralysie, décoloration et ulcération de la peau. Le sérum de l'animal sans thymus se montrait toxique injecté à l'animal normal. Pourtant, VER EECHE opérant sur les mêmes batraciens n'obtenait aucun phénomène d'intoxication. Le résultat de HAMMAR a été aussi totalement négatif. D'autre côté, PARI constatait chez les grenouilles thymectomisées des phénomènes de caractère septique et une moindre résistance à l'infection.

2° LE THYMUS CHEZ L'ANIMAL SOUMIS A L'EXPÉRIMENTATION. — CALZOLARI et HAMMAR ont châtré des lapins, chiens et chats et ont constaté un retard dans l'involution du thymus. HENDERSON voit chez le bœuf que le thymus persiste plus longtemps après la castration. Ces résultats ont été confirmés chez le cobaye par PATON et GOODDAL.

CADÉAC et GUINARD ont vu le thymus augmenter de volume chez les moutons thyroïdectomisés ; HOFFMEISTER, chez le chien ; et GLEY confirme cette observation en ce qui concerne le lapin. BOCCIA décrit des modifications compensatrices du thymus après l'extirpation de la thyroïde et des parathyroïdes ; ASCOLI et LEGNANI, après l'excision de l'hypophyse. D'après BASCH, au contraire, la privation d'un de ces organes a pour suite la diminution du volume des autres.

L'étude du thymus chez l'animal soumis au jeûne a été faite par JOHNSTON, HAMMAR, JOLLY et LEVIN, qui ont constaté une diminution notable de son volume, due surtout à la disparition des lymphocytes.

RUDBERG, AUBERTIN et BORDET, BECLÈRE et PIGACHE, REGAUD et CRÉMIEU ont étudié l'action des rayons de Röntgen sur le thymus, qui consiste également dans une destruction des lymphocytes.

SVEHLA étudie l'action de l'extrait diversement préparé du thymus de bœuf, cochon ou chien qui produisent une paralysie des vasoconstrict-

teurs. D'après ADLER, on trouve en même temps une augmentation d'adrénaline dans le sang. GOUIN et AUDOUARD indiquent une augmentation de l'urée excrétée après injection d'extrait thymique chez le mouton.

Ayant nourri des animaux avec le thymus, MINKOWSKY a constaté dans l'urine une augmentation d'acide urique et la présence d'un corps se rapprochant de l'allantoïne. Une azoturie a été notée également par CHARRIN chez le chien thymophage, et en plus, un ramollissement des côtes. Ajoutons que DUSTIN a fait des essais de greffe thymique et PAPPENHEIMER a réussi à le cultiver *in vitro*, ainsi que, tout récemment, VASSÉN.

3^o CONSTITUTION CHIMIQUE DE L'ORGANE. — Nous trouvons chez GAUTHIER l'analyse faite par OIDTMANN d'un thymus de chien de 14 jours : « Eau 807, matières organiques 192,7 ; sels minéraux 0,20. » Les cendres contiennent du phosphate de potasse et de magnésie chez les jeunes animaux, s'enrichissent plus tard en sels de soude.

HUISKAMP donne la composition suivante du thymus en albuminoïdes : Calcium-nucléohistone 64, 4 % ; nucléoprotéides 18,7 % ; autres albuminoïdes 11,9 %. Il considère le premier comme étant contenu dans les noyaux ; les secondes, dans le plasma des cellules et les troisièmes comme étant en solution dans le liquide intercellulaire.

C'est surtout la présence de ferments qui a été étudiée en ces derniers temps : KUTSCHER trouve de la trypsine dans le thymus, CONRADI parle aussi d'un ferment protéolytique de l'organe, ARAKI le considère comme une nucléase, JONES constate qu'il décompose les nucléoprotéides et est plus actif en milieu acide. POULAIN et ROVERE trouvent des traces de lipase et lécithase et plusieurs auteurs (RHODIN, KASCHIWABARA, MARSHALL) étudient l'autolyse du thymus *in vitro*.

Plusieurs hypothèses ont été mises dernièrement en avant pour expliquer le rôle biologique du thymus. Je ne mentionnerai que celle de KLOSE et VOGT, qui voient dans le thymus un organe préposé à la neutralisation de l'acide phosphorique et celle de DUSTIN, qui y voit le centre d'élaboration des nucléines de l'organisme.

Le lecteur trouvera un exposé détaillé des travaux sur la morphologie, histologie et genèse du thymus dans les « 50 Jahre Thymusforschung » de HAMMAR, et un résumé des travaux de physiologie expérimentale chez KLOSE et VOGT, « Zur Klinik u. Biologie d. Thymusdrüse ». Un compte rendu annuel de *thymologie* est publié par les soins de HAMMAR dans le « Zentralblatt f. experimentelle Medizin ».

PREMIÈRE PARTIE

Thymus des Mammifères

A. CARNASSIERS.

CHAP. I. Morphologie générale

§ 1. — ANATOMIE

En qualité « d'espèce type » des carnassiers, je décrirai le Chien dont j'ai pu étudier un très grand nombre d'individus provenant de la Fourrière municipale de Marseille (Directeur M. le Dr GOURRET).

Le trait dominant de l'anatomie du thymus chez le chien est la grande variabilité de la forme, du volume, du poids et même, à un certain point, de l'emplacement de l'organe. L'âge, l'état physiologique de l'individu influencent nettement ces données ; mais, malgré cela, l'autopsie seule décide en dernier lieu si l'on a devant soi un animal à thymus volumineux ou non, central ou senestre, à cornes développées ou à prolongements courts. Cette variabilité a été déjà constatée par HAUGSTEDT et par BAUM.

Adressons-nous donc au thymus du chien nouveau-né, présumé n'avoir subi aucune atteinte anormale durant la vie intra-utérine. Si, après section bilatérale des côtes et incision correspondante du diaphragme, on relève le plastron sternal, on voit en avant du cœur une masse irrégulière, blanchâtre et lobulée ; ses bords sont bien définis, mais l'ensemble ne se prête à aucune comparaison géométrique simple. L'organe occupe tantôt une place médiane, directement sous le corps du sternum, tantôt il est asymétrique et senestre, jamais dextre ; un sillon longitudinal le divise en un « thymus droit » et un « thymus gauche » non seulement accolés latéralement, mais partiellement superposés dans le sens dorso-ventral.

Les deux thymus envoient chacun vers la naissance du cou un prolongement plus ou moins volumineux, qui en constitue la seule partie que l'on puisse apercevoir sans avoir pratiqué l'ouverture de la cage thoracique.

Dans sa loge idéale — le médiastin antérieur — l'organe voisine avec l'aorte et le tronc innominé, la veine cave supérieure et les artères, et les veines sous-clavières et mammaires internes ; sa partie crâniale touche les

veines jugulaires et les carotides. Les nerfs vague et phrénique passent à proximité et un nombre variable de ganglions lymphatiques est adjacent à sa face interne.

Si après le scapel on a recours à la loupe, on constate que, hormis le grand sillon qui en fait un organe pair, la surface du thymus porte d'autres sillons de plus en plus fins qui lui donnent son aspect lobulé et mamelonné. Ses divisions — lobes et lobules — ne correspondent à rien d'essentiel dans la structure de l'organe. On a figuré souvent des thymus « déroulés » en forme d'une sorte de chapelet, dont le cordon central soutient des grappes de lobules disposés en pas de vis; ce n'est qu'en détruisant à volonté les connexions entre les lobules qu'on arrive à former un axe artificiel du groupe de gros vaisseaux qui se ramifient dans l'organe. Une dissection soignée montre chaque lobule comme représentant une simple excroissance d'un autre, ce qui se vérifie sur les coupes macroscopiques. Une substance centrale indivise ne se voit que chez l'embryon, tandis que plus tard chaque lobule tend de plus en plus à s'individualiser en s'arrondissant et donnant à son tour naissance à de nouvelles excroissances. Les divisions ultérieures de l'organe sont déjà du domaine du microscope; chaque lobule comprend un nombre variable de follicules également unis les uns aux autres; dans les follicules on distingue une zone centrale claire « moelle » et une zone périphérique foncée « écorce ».

Si, au lieu d'un chien nouveau-né, nous étudions un animal adulte, nous constatons un aspect tout autre du thymus : tantôt sa place est occupée par de la graisse consistante dans laquelle on est obligé de rechercher les îlots épars de substance thymique; tantôt la graisse manque et les îlots thymiques sont entourés par une « mousse » de tissu cellulaire lâche et aérifère. Les prolongements cervicaux manquent le plus souvent et toute distinction entre thymus « gauche » et « droit » devient impossible. Je n'ai jamais, pourtant, trouvé de chien, si âgé fût-il, qui n'eût au moins quelques parcelles de tissu thymique; il est vrai que celui-ci n'est reconnaissable qu'à l'examen microscopique.

La même disposition anatomique que chez le Chien se retrouve chez le Chat et le Furet. Toutefois les prolongements cervicaux sont plus fortement accusés chez le chat et, à l'état adulte, il n'est pas rare d'en retrouver des grains isolés le long du cou. Chez le furet, au contraire, l'organe est disposé bas, en recouvrant une partie du cœur, et les cornes crânielles sont rudimentaires.

§ 2. — LA CAPSULE THYMIQUE

Une enveloppe fibreuse et assez résistante entoure le thymus. Il ne faut la confondre ni avec les séreuses médiastinales, auxquelles elle est souvent accolée, ni avec le péricarde, qui se soude parfois intimement avec elle. Sa consistance spéciale et le fait que l'on peut l'enlever comme une sorte de pellicule (en partie, au moins) individualise cette enveloppe en une vraie « capsule thymique ». Au niveau des divisions de l'organe, la capsule s'infléchit en une partie de son épaisseur et pénètre ainsi à l'intérieur du thymus. Elle est composée d'un tissu connectif bien défini, contenant, sauf les fibres conjonctives, des cellules étoilées et des fibrilles élastiques. On a nié la présence de ces derniers éléments dans l'enveloppe du thymus et dans les travées qu'elle constitue au niveau des divisions. En effet les colorants électifs de la substance élastique colorent mal ces fibrilles. Pourtant, en employant le Bleu de Méthylène vital, on voit ressortir des éléments possédant le port caractéristique et la réfringence des fibres élastiques (fig. 1).

On peut distinguer deux couches dans la capsule thymique. Une, externe, — de structure plus dense, contenant peu de cellules libres, mais surtout des fibres conjonctives — fait le tour de l'ensemble de l'organe et joue le rôle de membrane protectrice. C'est cette pellicule qui se laisse enlever et qui, par suite d'adhérences fortuites, s'unit par place intimement avec les parois de la loge thymique. Ses faisceaux de fibres conjonctives constitués ne lui permettraient

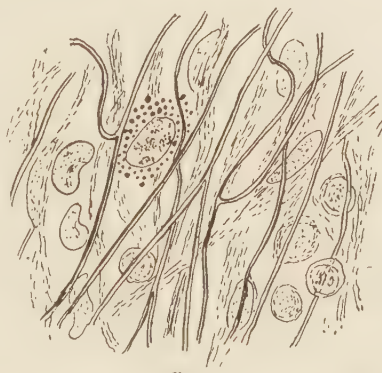


FIG. 1.

Capsule thymique, col. au Bleu de Méthylène.
Apochrome 2 mm. Oc. comp. 6, de Zeiss.

pas de suivre fidèlement les variations de volume de l'organe, n'était sa richesse relative en fibrilles élastiques, qui semble obvier à cet inconvénient.

La seconde couche, de structure moins serrée et plus riche en population cellulaire mobile, épouse les courbures multiples de la surface du thymus et prend la principale part à la constitution des travées internes ; c'est elle surtout qui, en s'infléchissant, entoure et suit les vaisseaux et les nerfs qui pénètrent dans l'organe ; elle constitue le milieu *intermédiaire* où se jouent les phénomènes de diapédèse, de migration et d'échange cellulaires entre l'organe et son système d'irrigation.

Nette dans la partie libre thoracique du thymus, la capsule se confond du côté des prolongements cervicaux avec le tissu connectif indifférencié de cette région ; on pourrait donc parler d'une sorte de poche dans laquelle est inclus et appendu le thymus.

§ 3. — LES VAISSEAUX SANGUINS

Je les ai observés chez le chien et le chat soit par le procédé d'injection totale, soit en fixant au MULLER l'organe ligaturé, ou encore en mettant à profit l'imprégnation de capillaires que donne la méthode de GOLGI dans les pièces surdurcies.

Dans les coupes provenant des pièces ligaturées, on constate que, tout en étant exceptionnellement riche, la vascularisation du thymus est à circuit fermé. On ne voit nulle part des « extravasats physiologiques », des hématies librement distribuées au sein de l'organe, comme cela a lieu dans la rate ou les ganglions. C'est surtout en utilisant la coloration d'ALTMANN, avec faible différenciation, qui donne une teinte rutilante aux hématies,

que l'on se rend compte de la continuité absolue des voies sanguines dans le thymus.

En étudiant les pièces injectées, on se fait l'idée suivante du parcours des vaisseaux sanguins : venant de l'artère mammaire interne (accessoirement de la sous-clavière, et de la mammaire externe), les grosses artérioles se trouvent dans la partie antéro-médiane de l'organe. En se divisant de plus en plus, les artérioles suivent les travées principales et pénètrent à un moment donné dans



FIG. II. Thymus de Chien, injection vasculaire.
Obj. C, Oc. 2.

l'épaisseur de la masse thymique : de circumthymique, leur parcours devient intrathymique, dans ce sens qu'elles continuent à cheminer en empruntant les continuités naturelles entre les lobules. Chaque groupe de lobules cohérent est fourni par les embranchements du même vaisseau de petit calibre. Entrée dans le lobule par son point d'union — qui

mérite le nom de hile, — l'artériole se résout en capillaires et ceci de deux manières différentes à la fois : ses embranchements pourront se diviser progressivement et irrégulièrement en un nombre variable de rameaux et ramuscules, se dirigeant vers la périphérie, où ils pourront donner naissance à des faisceaux fournis, à des « pinceaux » de capillaires (fig. 11).

Macroscopiquement et sur le frais ils se présentent comme des petites taches quasi-hémorragiques, auxquelles le thymus doit son aspect plus ou moins rosé ; leur rôle n'est certainement pas à négliger, car les capillaires qui les constituent sont de finesse extrême et leur multiplicité donne, par place, lieu à des réseaux supérieurs en densité à celui du foie. Cet aspect des « pinceaux » n'est pas dû à des extravasats artificiels comme le croyait WATNEY¹ : on les voit également dans les pièces non injectées provenant d'un thymus congestionné. Au contraire, l'injection ne remplit qu'imparfaitement les capillaires des « pinceaux », car la masse emprunte plus facilement la voie moins encombrée et plus directe des capillaires radiés.

Le retour veineux s'effectue par un tout autre chemin. Les capillaires collecteurs se dirigent immédiatement à la périphérie, on ne les voit qu'ex-

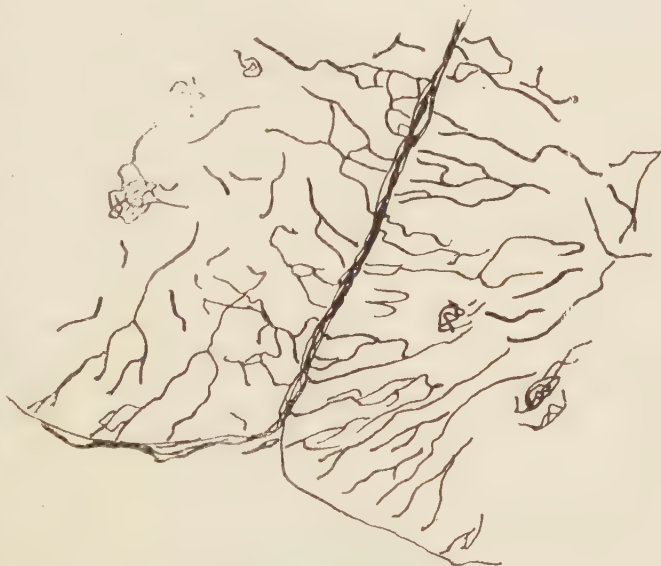


FIG. III. Capillaires du thymus (Chien) imprégnés par la méthode de Golgi.
Obj. C, Oc. 4

ceptionnellement sortir par le hile. Ils tombent dans une veine marginale qui contourne en partie le lobule et se rend ensuite dans l'épaisseur des travées conjonctives, où les veines cheminent à côté des artères. Elles aboutissent à la veine mammaire interne, ou — à la partie supérieure de l'organe — à la veine jugulaire. Chez le chat j'ai vu un abouchement

1. .. « extravasations occur only in the medullar portion ; and the fluid if it be carmin & gélatine is found as a coloured reticulum between the cells. »

occasionnel avec la veine mammaire externe, ce qui semble être rare chez le chien.

On a défini comme lieu d'épanouissement des capillaires une certaine région du follicule thymique; cette région serait la limite entre la « moelle » et l'« écorce » du follicule. Pour moi, la vascularisation de l'organe ne permet d'y distinguer aucune partie spécialement favorisée : si l'on trouve les « pinceaux » de préférence dans les parties centrales d'un lobule, son extrême périphérie même ne manque pas de voies d'afflux sanguin et les imprégnations à l'argent la montrent criblée de vaisseaux (fig. III).

WATNEY décrit des artères pénétrant directement dans la périphérie du lobule, sans passer par le hile. Je n'ai pas vu les points précis de cette pénétration chez le jeune chien, mais on les voit sur les coupes d'embryons : en pénétrant dans l'organe le tissu connectif ouvre le chemin aux vaisseaux et ceci à n'importe quel point de l'ébauche thymique.

§ 4. LES LYMPHATIQUES

L'étude des voies et espaces lymphatiques du thymus présente certaines difficultés techniques ; la cause consiste dans le fait que le nombre



FIG. IV. Imprégnation de l'endothélium des espaces lymphatiques interfolliculaires. Injection de liquide de Renaut. Obj. C, Oc. 2.

de voies lymphatiques est relativement faible, tandis que les sinus lymphatiques possèdent une capacité inaccoutumée. On conçoit que dans ces conditions la masse injectée se distribue très irrégulièrement et que l'injection forcée donne plus souvent une éponge de gélatine avec des inclusions thymiques, qu'un organe injecté. Le liquide de

RENAUT, d'autre côté, ne réussit qu'à fixer et argenter en partie les voies de pénétration sans permettre de se rendre exactement

compte du volume et du mode de distribution des espaces lymphatiques.

Néanmoins, on arrive à reconstituer l'image suivante : les voies d'accès de la lymphe sont des vaisseaux lymphatiques cheminant dans la capsule, et des interstices lymphatiques à paroi propre, endothéliale, disposés dans son épaisseur. Cet endothélium, non identifiable sur coupes, s'argente dans les préparations étalées, en montrant la disposition caractéristique en feuilles de chêne de ses limites cellulaires (fig. IV). Ces espaces lymphatiques de la capsule sont en relation avec des formations analogues disposées à l'intérieur des travées.

On voit également que des vaisseaux sanguins de calibre moyen, cheminant dans le lobule, sont entourés de *manchons* lymphatiques, visibles non seulement sur coupes, mais également dans les pièces injectées, sous forme d'anneaux. Les manchons lymphatiques finissent simplement, une fois arrivés au point où le vaisseau s'épanouit en capillaires, et déversent leur contenu directement dans le sein du lobule, qui devient ainsi un vaste sinus lymphatique. Tous les éléments du thymus baignent dans un flot de lymphe continuellement renouvelé, ce qui constitue un état doublement intéressant au point de vue de l'histophysiologie de l'organe, et en ce qui concerne le mode de renouvellement de ses éléments instables. On pourra ainsi s'expliquer la rareté relative d'images définies — « grains » — de sécrétion que l'on constatera dans l'organe, par comparaison avec les glandes plus complexes au point de vue de vascularisation lymphatique, tels le pancréas ou les glandes surrénales. Entourés de lymphe de partout, les éléments sécréteurs du thymus voient leurs grains de sécrétion se dissoudre presque immédiatement après l'achèvement de leur élaboration.

Le courant lymphatique possède une direction, même dans chaque lobule pris isolément ; il suffit d'étudier une pièce injectée pour se rendre compte que ce sont les parties centrales des lobules qui reçoivent la masse les premières ; de même, les injections de Carmin d'Indigo colorent en premier lieu le centre des follicules pour s'étendre ensuite à la périphérie, puis, remplir les conduits lymphatiques qui aboutissent aux ganglions périthymiques. Le courant a donc une direction centrifuge dans le lobule considéré isolément. Or, les éléments libres du thymus sont médiocrement mobiles par eux-mêmes ; le brassage de ces éléments par le courant lymphatique joue le rôle principal dans leur distribution, et par là dans la morphologie et physiologie du follicule.

§ 5. — LES NERFS

La dissection et les coupes d'embryons montrent le thymus comme



FIG. v. Distribution superficielle des nerfs, thymus de Chien. Obj. C, Oc. 2.

étant sous la dépendance nerveuse du nerf vague. On a constaté également les relations avec le système sympathique. Le parcours des filets dans l'organe ne peut être suivi qu'à l'aide de colorations électives. Le Bleu de Méthylène vital montre que les nerfs commencent par cheminer dans les travées à côté

des vaisseaux, puis pénètrent entre les lobules et entrent par leur hile ou s'épanouissent à leur superficie en un riche réseau. Celui-ci est mis assez facilement en évidence par cette méthode, mais ne se colore bien que par première intention : si on laisse pâlir cette coloration première — qui a lieu presque immédiatement après l'application du Bleu, — l'oxydation secondaire teint également d'autres éléments.

Chaque lobule est innervé par une ou plusieurs branches se distribuant aux follicules qui le composent ; la figure v donne une idée du mode de leur distribution à la superficie du lobule. Ces arborisations pénètrent également comme on peut le voir sur coupes dans l'épaisseur de l'organe où ils finissent librement.

D'autres formations nerveuses se rendent directement dans l'intérieur des follicules avec les artères. Ils se colorent plus difficilement et seulement par injection de l'animal entier avec le Bleu. Chez le chien nouveau-né, on



FIG. VI. Terminaisons nerveuses dans un thymus de Chien nouveau-né; A. — méthode de Golgi; B. — Bleu de Méthylène. Apochr. 2 mm. Oc. comp. 6.

voit alors, sur coupes à la gomme-gélatine molybdatée, des filets qui entrent par le hile du follicule pour se terminer dans son centre par des fins rameaux portant des renflements en bouton. Ces mêmes formations s'imprègnent aussi par la méthode de Golgi (2 j. $\frac{1}{2}$ de Bichromate-Osmium chez le chien nouveau-né, fig. VI).

En ce qui concerne le caractère des éléments qui sont innervés par ces diverses formations, il semble que les arborisations superficielles doivent être considérées comme des filets vasomoteurs de préférence, vu leurs relations intimes avec les capillaires ; ceux du centre du follicule pourraient avoir une fonction plus spécifique, car ce sont eux qui innervent surtout les éléments syncytiaux de l'organe, dont nous parlerons dans le chapitre suivant.

CHAP. II. — Éléments constitutifs.

§ 6. — ÉLÉMENTS ULTRAMICROSCOPIQUES ET GRANULATIONS LIBRES.

Une dissociation de thymus de chien ou de chat dans du Ringer à 37° (filtré et ultramicroscopiquement vide) montre une foule de particules extrêmement ténues et animées du mouvement brownien. A l'éclairage ordinaire, ainsi qu'à la lumière oblique, on ne soupçonne absolument rien de ces particules. Cependant, en fixant-colorant par le T-E-N, on voit aux plus forts grossissements le fond rougeâtre de la préparation se présenter en un état très finement granuleux. Sans pouvoir le prouver à cause de l'abîme optique qui existe entre l'observation ordinaire et celle sur fond noir, je crois que le granulé fin que donne le « suc » thymique fixé n'est pas exclusivement dû à l'action précipitante des réactifs, mais comprend également les grains préexistants, visibles à l'ultramicroscope ; est-ce là une simple expression de l'état de pseudosolution colloïdale, ou de la présence des granulations spéciales ? je ne saurais le décider : en comparant à l'ultramicroscope le « suc thymique » avec le sang ou la lymphe, on constate dans ces derniers, également, la présence de fines granulations analogues, mais en nombre beaucoup plus restreint. Une dissociation de rate ou de ganglion n'en montre pas plus que la lymphe du canal thoracique.

Hormis ces grains exclusivement ultramicroscopiques et libres, ce procédé nous montre une série de structures dans les cellules mêmes. Mais toutes ces structures sont de l'ordre de grandeur qui est du domaine de

l'observation microscopique ordinaire et l'ultramicroscope ne fait que confirmer l'existence *in vivo* des structures que l'on retrouve dans les cellules fixées. Je ne peux pas partager l'opinion d'AGGAZZOTI selon la quelle toute cellule vivante est ultramicroscopiquement vide, les structures n'apparaissant qu'après la mort ou comme expression d'un état morbide ; j'ai pu observer sur fond noir des granulations et des structures nucléaires sur des lymphocytes du chien qui restaient mobiles, sur platine chauffante, durant des heures.

Une position intermédiaire entre les structures intracellulaires et la « poussière » ultramicroscopique occupent des granulations de 0,5 à 1,5 μ de diamètre que l'on rencontre régulièrement en liberté dans les dissociations de thymus ; à l'éclairage annulaire on constate que leur teinte varie du blanc éclatant au jaune d'or ou au jaune cuivré. Leur mouvement brownien suit les règles générales — la chaleur l'accélère et il est plus accentué quand il s'agit de grains les plus petits. Remarquons que les petites cellules thymiques s'approchent déjà de la grandeur où le mouvement brownien commence à être sensible.

À l'éclairage ordinaire une addition d'un mélange colorant vital permet de distinguer et d'identifier plusieurs catégories de ces grains. Si l'on ajoute goutte par goutte une solution de Bleu de Méthylène à une solution de Rouge Neutre, il arrive un moment où la teinte du mélange est d'un gris noirâtre, extrêmement sensible soit aux acides qui le font virer au violet, soit aux alcalis qui lui donnent une teinte verte accentuée. Une série de grains mentionnés prend — étant colorée *in vivo* par une faible dilution de ce mélange — une teinte bleue pure ; d'autres prennent le rouge, dans sa modification brique ou orangée ; une troisième catégorie devient violette, une quatrième verte, enfin, certains grains conservent la teinte grise neutre. On note également la présence de gouttelettes incolores et réfringentes.

On voit que les granulations libres (et celles mises en liberté par la dissociation) présentent les affinités les plus diverses. Il n'est pas difficile de les identifier en comparant la dissociation avec une coupe provenant d'une pièce fixée par la chaleur humide et incluse à la gomme-gélatine. Il nous suffira ici de dire que ces grains sont, soit des éléments pycnotiques, soit des vraies granulations cellulaires, soit des grains de sécrétion ; nous reviendrons en détail sur tous ces éléments dans les paragraphes suivants.

§ 7. — ÉLÉMENTS CELLULAIRES LIBRES

Les dissociations du thymus montrent — à condition qu'il s'agisse d'une vraie dissociation et non seulement d'un frottis ou d'une impression — tous ses éléments constitutifs entiers et non coupés en deux ou en trois tranches comme ceci a lieu dans les coupes minces. Il est certain que les dissociations ordinaires ne nous montrent pas les éléments dans leurs relations réciproques, mais la connaissance de ces relations s'acquiert par un autre mode de dissociation, celui « à la sonnette ». Nous étudierons donc en premier lieu les éléments du thymus vivants et libérés par la dissociation simple dans de la liqueur physiologique.

Dans une préparation pareille, non colorée, et vue à l'éclairage ordinaire, on aperçoit une très grande quantité de cellules irrégulièrement globuleuses, variant dans leurs dimensions de 5 à 8 μ de diamètre et présentant dans leur centre ou dans une position légèrement excentrique, un élément également globuleux mais d'autre réfringence — le noyau. Dans ce noyau, on ne peut distinguer à la lumière transmise qu'une certaine non homogénéité ; à l'éclairage ultra-microscopique, pourtant, on distingue la présence de deux à six blocs anguleux, assez brillants, immobiles et non unis entre eux par aucune sorte de trame. J'en conclus que la chromatine de ces cellules globuleuses — les *lymphocytes thymiques* — préexiste à l'état vivant avec presque le même aspect morphologique que nous observons après bonne fixation et coloration. La trame, au contraire, la « linine » intranucléaire semble être due à la précipitation du suc nucléaire qui donne des traînées prenant appui aux blocs de chromatine et à la membrane du noyau, un peu comme la fibrine sur les éléments du sang pendant la coagulation. Un nucléole différencié n'est presque jamais visible dans les lymphocytes du chien de quelle provenance qu'ils soient ; une membrane nucléaire est visible à l'ultramicroscope sous forme de mince anneau brillant.

La bordure ou plutôt la sphère creuse du protoplasma du lymphocyte du chien ne dépasse que rarement 2 μ d'épaisseur ; il n'y a pas longtemps encore, on la considérait comme absolument homogène. La découverte des granulations X ou azurophiles, leur homologation avec les mitochondries a attiré un nouvel intérêt sur le lymphocyte, promu granulocyte comme ses frères à granulation plus apparente.

Pourtant on n'a pas besoin de recourir à la fixation et coloration pour distinguer des structures dans le protoplasma du lymphocyte. Avec une

immersion, et à l'aide de l'éclairage oblique, on voit déjà une série de grains ronds, petits (moins d'un μ) disposés en un seul rang, une seule épaisseur à la surface et dans la coupe optique du cytoplasma. D'ordinaire, il y a une ou deux agglomérations — toujours sous une seule épaisseur — de ces grains ; dans un cas, le noyau peut être excentrique et l'agglomération disposée dans un épaissement du plasma ; dans le second cas, les grains occupent deux pôles du lymphocyte qui acquiert alors une forme ovoïde. Souvent parmi ces grains, qui sont loin de remplir complètement le plasma, on en distingue un ou deux quelque peu plus volumineux et moins réfringents. L'ultramicroscope permet d'ajouter encore un élément à la structure du plasma du lymphocyte : on constate autour des grains décrits une multitude d'autres grains beaucoup plus petits et remplissant d'une manière assez régulière le plasma. En comparant ces images avec ceux que l'on observe sur les lymphocytes fixés et colorés par le T-E-N, il ne me semble pas improbable que la prétendue basophilie du plasma du lymphocyte n'est qu'une illusion optique due d'un côté à la difficulté de résolution de cette poussière de grains qui, eux, sont basophiles, et, d'un autre côté, à la dissolution rapide de ces derniers dans le plasma même du lymphocyte sous l'action de certains fixateurs.

L'observation à la platine chauffante montre nettement que les lymphocytes du chien et du chat sont mobiles. Le mouvement est à vrai dire très lent, même quand on chauffe à 40° ; son expression est un lent changement du contour et l'apparition d'éminences peu prononcées à la surface du globule. Plus la taille du lymphocyte est forte, plus la quantité de plasma est grande, plus accentuée sont les changements de contours que l'on observe. Les grains plus gros restent accolés à proximité de la membrane nucléaire et ne pénètrent pas dans les petits pseudopodes formés. Les plus petites granulations ultramicroscopiques se trouvent également dans les pseudopodes.

Mais les pseudopodes ne sont pas les seules altérations de la forme globulaire habituelle des lymphocytes. J'ai déjà indiqué (1912) la présence dans le thymus de lymphocytes à prolongements et leur parenté avec les cellules mésenchymateuses primordiales. La morphologie du noyau de ces cellules les apparente nettement aux lymphocytes ; le protoplasma étiré à un pôle de la cellule en un filament plus ou moins long (plus court dans les dissociations que dans les pièces fixées — rétractation) est rempli des mêmes très fines granulations à qui il doit une certaine basophilie. Le nombre de ces cellules n'est pas très grand, mais on en trouve toujours

dans chaque dissociation de jeune thymus. Les mitoses s'observent aussi bien dans ces lymphocytes à prolongements que dans les lymphocytes globuleux libres.

L'aspect des lymphocytes dans les dissociations fixées et colorées confirme les observations *in vivo*, surtout en ce qui concerne l'absence totale de différences entre les lymphocytes du thymus et ceux d'autres organes lymphoïdes. Il est impossible de distinguer ces cellules dans un frottis du thymus de ceux d'un frottis des ganglions lymphatiques, et la confusion entre ces deux préparations que ne manquera pas de faire même un partisan de la théorie d'origine épithéliale des lymphocytes du thymus, sera le meilleur argument contre cette théorie.

Les granulocytes que l'on observe dans le thymus du chien sont dans la majeure partie des cas des Mastzellen, granulocytes à noyau faiblement polymorphe et à grains métachromatiques. Dans d'autres cas, ce sont des acidophiles à grosses granulations ou des pseudo-éosinophiles à granulations plus fines. On ne constate que très rarement la présence de neutrophiles. En dehors des polymorphonucléaires, l'on voit des granulocytes myeloïdes à noyau unique et des phagocytes conjonctifs, libres, à noyau présentant des aspects intermédiaires entre celui de la cellule étoilée conjonctive, avec son semis de chromatine, et celui plus condensé d'un grand lymphocyte. Ces cellules sont bourrées d'inclusions et l'on rencontre la série continue suivante : grains basophiles volumineux entourés de vacuoles, grains basophiles plus petits, grains neutro-et acidophiles, grains métachromatiques peu solubles ; enfin, grains pareils, mais solubles et comparables en tout aux granulations des mastzellen. On voit également de ces cellules avec des inclusions appartenant à la fois à deux de ces catégories. Nous reviendrons sur la signification de cette série granulaire.

Les plasmazellen — cellules à plasma granulé et vacuolaire, basophiles avec plus ou moins de métachromasie, à noyau massif et excentrique — sont plutôt rares dans le thymus du chien. Je ne vois d'ailleurs aucune possibilité d'indiquer des frontières entre les plasmazellen et les grands lymphocytes d'un côté, les mastzellen de l'autre.

Certains auteurs ont parlé d'une hémopoïèse dans le thymus. En ce qui concerne le thymus du chien et du chat, je peux affirmer l'absence de toute formation d'hématies. En effet, sur les centaines de préparation que j'ai étudiées à l'immersion, je n'ai pu constater que deux fois la présence d'hématies nucléées (2 normoblastes) et encore, une fois, il s'agis-

sait d'un élément disposé non pas dans le parenchyme thymique, mais dans une travée.

§ 8. — ÉLÉMENTS CELLULAIRES SESSILES

Il ne serait pas exact de définir ces éléments comme cellules fixes, puisqu'une des particularités les plus remarquables de certaines parmi elles est de changer constamment de configuration et même de pouvoir se libérer complètement. Le terme « sessiles » indique précisément que ces cellules sont caractérisées par leurs prolongements plus ou moins différenciés qui les unissent généralement à d'autres éléments du même ordre.

Une forme intermédiaire entre les cellules libres du thymus et les cellules fixes, a été déjà décrite dans le § précédent sous le nom de lymphocyte à prolongements ; c'est, en effet, une cellule sessile en ce sens qu'elle possède à un moment donné un vrai pédoncule ; nous étudierons ici, en premier lieu, les éléments qui se rattachent à cette cellule.

S'il était logique de donner la première place dans la description des éléments libres du thymus à la méthode de dissociation simple, pour les cellules fixes, au contraire, les renseignements les plus précieux sont donnés par les coupes et les dissociations « à la sonnette ». En effet, une dissociation ordinaire du thymus n'offre pour l'œil peu expérimenté qu'une seule catégorie d'éléments qui, à cause de leurs prolongements multiples, peuvent être considérés comme étant des cellules fixes détachées de leur support ; ces prolongements, le plasma plus abondant, les noyaux plus volumineux, voilà ce qui les oppose aux lymphocytes et granulocytes déjà décrits. Mais l'observation attentive nous force à distinguer parmi ces cellules deux formes bien tranchées, — la première, à forme générale étirée, à prolongements rayonnants parfois, mais filiformes, possède un noyau à blocs de chromatine nombreux, disséminés dans toute l'étendue du noyau et accolés souvent à sa membrane ; les prolongements du plasma assez fortement acidophile montrent parfois une striation longitudinale, mais sans autre structure visible ; le centrosome est disposé à un des pôles de la cellule et assez loin du noyau. Les mitochondries punctiformes entourent en général celui-ci. Quand la cellule comporte des inclusions, elles sont habituellement nombreuses ; si les inclusions sont entourées d'une vacuole, son bord ne présente aucune différenciation.

L'autre forme des cellules fixes se rencontre dans les dissociations et

même dans les frottis, le plus souvent à l'état de syncytium composé de plusieurs entités cellulaires. Dans les noyaux ovoïdes, la chromatine est représentée par deux ou trois blocs jamais accolés à la membrane nucléaire. Un diplosome est disposé très près du noyau, parfois caché par celui-ci. Le plasma est peu acidophile, il prend facilement des couleurs basiques, et comporte des différenciations remarquables.

L'aspect de ce plasma varie avec les fixateurs. Il est contracté et filamenteux après l'alcool, moins contracté, mais toujours avec des vides non colorables après le Carnoy, le Tellyesnitzky, le sublimé concentré, même après le Zenker non suivi de réchromatisation. L'osmium et le Flemming donnent la cellule entière (« gonflée » d'après HAMMAR) et l'on voit ici les « vides » remplis d'une substance très finement granuleuse. Parfois après la première catégorie de fixateurs, on constate une apparence de canalicules intracellulaires. Je saisis ici l'occasion pour exprimer mon opinion sur ces prétendus canalicules (HOLMGREEN) ; je les considère comme des vides laissés dans la cellule après la dissolution de lipoïdes, surtout de rhabdochondries flexueuses, par les procédés « appropriés », employés pour la mise en évidence de ces canalicules.

La véritable conservation intégrale de la plupart des substances intracellulaires n'est obtenue que par la fixation peu acide suivie de réchromatisation — quand il s'agit d'inclusion à la paraffine — ou encore par la fixation à la chaleur humide et l'inclusion à la gomme-gélatine. On distingue alors dans la catégorie cellulaire qui nous occupe, les parties internes suivantes :

Un *squelette* cellulaire est constitué par un réticulum intraplasmatique composé de deux systèmes de trabécules qui s'entrecroisent ; un système comprend des lignes légèrement divergentes qui traversent toute la cellule dans le sens de sa plus grande dimension ; ces lignes sont moins visibles près du noyau, plus visibles vers les extrémités de la cellule. Le second système est composé de lignes légèrement courbes à concavité tournée vers le noyau ; elles ne sont bien visibles, dans la plupart des cas, que dans une partie du plasma. L'entrecroisement de ces trabécules forme des mailles intracellulaires. Dans l'intérieur de chaque maille de ce squelette cellulaire nous trouvons la substance finement granuleuse, qui est le plasma proprement dit. Celui-ci peut comporter des différenciations de trois ordres : l'un est représenté par des corps assez volumineux, basophiles ou acidophiles, sur la nature desquels nous reviendrons. Un autre type comprend des grains assez petits, réguliers, faiblement basophiles,

en liberté au milieu des mailles ou accolés à leurs parois. Quand des grains de ce type existent dans la cellule, celle-ci ne possède que peu de plasma et le squelette cellulaire est net et épaissi. Enfin, une troisième différenciation peut présenter des formes diverses : tantôt ce sont des grains, tantôt des bâtonnets ou filaments, mais tous possèdent la particularité d'être normalement achromatiques, ne prendre les couleurs basiques ou acides qu'après un mordantage chromique ou alcalin.

Ce sont des *mitochondries* ainsi que l'indique leur morphologie, leur solubilité, leurs réactions colorantes. La morphologie : grains, filaments de grains, spirilles et bâtonnets courts ou longs, tels sont les aspects sous lesquels se présentent ces éléments. Leur solubilité est caractéristique, c'est à cause d'elle que les auteurs qui ont travaillé avec des pièces non réchromées n'ont pas pu identifier le chondriome, tout en décrivant des granulations, des fibrilles, même des « myoïdes » : en effet, comme je l'ai déjà signalé, dans une publication antérieure, le chondriome de la cellule qui nous occupe peut produire sous un certain angle d'observation l'impression d'un élément transversalement et doublement strié. Il est inutile d'insister que les réactions colorantes du chondriome thymique sont toutes celles, qui sont connues pour les mitochondries typiques du rein ou du pancréas : ce n'est pas seulement la méthode de BENDA, mais également celle de REGAUD, et le procédé d'ALTMANN-MEVES, ainsi que celui au T-E-N alcalin qui les mettent, d'une manière élective, en évidence.

On voit donc que des différences très accusées séparent l'une de l'autre les deux catégories des cellules sessiles du thymus. On ne constate pas la présence de formes intermédiaires. Dans tel ou tel autre cas, on peut hésiter à caractériser une cellule comme appartenant à l'une ou l'autre catégorie, mais ceci n'arrive que quand, par suite de fixation ou coloration défectueuse, on ne distingue pas les caractères spécifiques. Quand ces derniers sont apparents, ce qui a toujours lieu après une fixation cytologique et une coloration simultanée, on ne peut hésiter à admettre l'existence de ces deux catégories.

§ 9. — CONSTITUTION DE LA CHARPENTE

Dans les coupes on voit déjà que le follicule thymique possède une charpente ; nul n'est besoin de recourir pour cela au pinceautage, etc., des coupes, tout objectif à immersion montrera le réticulum thymique, si

la coloration nucléaire (des lymphocytes) est suffisamment transparente (BrH). Mais dans ces conditions, il est difficile de poursuivre le réticulum sur de grandes étendues, car la coupe mince n'en donne que des tronçons — la coupe épaisse, d'autre côté, n'est pas assez transparente. Force est de recourir à l'artifice — à la dissociation des coupes, à l'imprégnation argentique, à la digestion pancréatique et à l'autolyse du thymus.

La dissociation à la sonnette permet de libérer les coupes assez épaisses et colorées d'une partie d'éléments libres qui cachent la charpente. Sur des préparations pareilles, on distingue sans peine que la charpente du thymus est bivalente, double — comme tissu et comme structure.

Un réticulum, fin, pauvre en noyaux, avec mailles régulières et composées des prolongements étroits, parfois à striation longitudinale, est en tout comparable au réticulum serré des follicules des ganglions lymphatiques.

Un autre « réticulum » a plutôt les caractères d'un syncytium spongieux : les travées sont larges, courtes, peu définies, formant des mailles privées de toute ré-



FIG. VII. Imprégnation du réticulum connectif (chien d'une semaine), méthode de Oppel. Obj. E, Oc. 2.

gularité ; nous y retrouvons en partie la structure fine et les caractères du chondriome décrit précédemment chez la seconde forme de cellules fixes.

Nulle part les deux formations réticulaires ne passent l'une dans l'autre ; on constate là, où toute possibilité de déchirure de la coupe est exclue, un enchevêtrement des prolongements libres et ultimes de chaque réticulum. Ils sont « in einander geschaltet », d'après l'expression d'un résumé de ma note de 1912 par H. JOSEPH.

Quels sont les endroits du follicule où prédomine telle ou telle autre de ces formations ? Ceci est complètement sous la dépendance de l'âge et de l'état physiologique de l'animal. Dans le cas habituel, le réticulum fin

occupe la partie périphérique du lobule, mais en s'avancant par place avec les vaisseaux jusqu'à proximité du centre. Celui-ci est l'endroit de prédilection du syncytium spongieux, mais on trouve ce dernier également plus près de la périphérie, de manière que la limite théorique entre les deux formations doit correspondre dans les trois dimensions à la superficie d'un sphéroïde irrégulièrement et fortement bosselé.

L'imprégnation argentique, d'après le procédé de OPPEL au chromate jaune de potassium (V. aussi SALKIND, 1913) nous donne la preuve directe de l'existence d'un réticulum fin différent du syncytium. En effet, la figure VII nous permet de voir un réseau fin imprégné qui est en relations directes avec la capsule et les travées thymiques, ainsi qu'avec les formations vasculaires. Aucun autre élément n'apparaît coloré dans ces préparations et jamais dans les imprégnations obtenues par ce procédé, je n'ai vu se colorer le syncytium.

Le réticulum fin possède une consistance telle qu'il se montre plus résistant que le syncytium plasmatique envers les agents destructeurs. Si l'on digère les coupes, fixées à l'aide d'alcool absolu ou de la chaleur humide, par la pancréatine, on constate que les centres des follicules et même des lobules sont détruits de beaucoup plus tôt que leurs bords — le syncytium plus facilement, que le réticulum. De même, en laissant le thymus s'autolyser, et en étudiant ces pièces, on voit que la substance centrale se détruit beaucoup plus facilement que la substance périphérique. Ceci nous donne l'explication des « cavités » thymiques des anciens anatomistes. De même que l'erreur de CUVIER est néanmoins caractéristique pour l'anatomie des « capsules » surrénales, l'observation concernant les « cavités » thymiques correspond à une particularité réelle de sa structure.

Voilà donc une série d'arguments en faveur de la conception dualiste de la charpente thymique ; nous verrons plus bas que l'histogénèse et l'histophysiologie du thymus en apportent également. Résumons donc les données acquises sur la structure microscopique du follicule thymique : une charpente double constituée d'une part par un syncytium à cellules caractéristiques, d'autre part, par un réticulum banal, tel qu'on le rencontre dans d'autres organes lymphoïdes ; les mailles de cette charpente double sont occupée par des éléments libres dont la majorité présente tous les caractères des lymphocytes.

CHAP. III. — Histogénèse des éléments du thymus.

§ 10. — LES IMAGES DE LA MULTIPLICATION CELLULAIRE DANS
LE THYMUS

On observe dans le thymus des carnassiers étudiés des *mitoses* et des *amitoses* : les premières ont trois formes distinctes (fig. 38, 39, 40, pl. V)

Les mitoses que l'on rencontre dans les cellules à protoplasma abondant et syncytial ne présentent rien de particulier par comparaison avec les mitoses des organes épithéliaux du même animal ; les chromosomes sont grands, bien individualisés, recourbés dans le stade de la plaque équatoriale, la figure achromatique est nette, le fuseau large ; les mitochondries occupent alors surtout les deux pôles de la cellule. La seconde catégorie des mitoses est toute autre ; les chromosomes sont petits, courts, confluent, quel que soit le fixateur que l'on emploie. En plaque équatoriale, ils forment une tache irrégulière où l'on ne les distingue qu'avec beaucoup de peine. Le fuseau est très peu marqué, ses parties centrosomiques souvent complètement invisibles ; les mitochondries très fines sont disséminées autour de la figure caryocinétique ; les limites de la cellule en division sont également peu marquées. Cette mitose est une mitose de lymphocyte.

La troisième forme s'approche de la seconde et est complètement distincte de la première : on la voit dans les cellules du réticulum fin ; les chromosomes sont petits, droits, mais moins confluent. La figure achromatique se laisse mieux deviner, les éléments du chondriome assez pauvre sont également disposés tout autour du noyau en division ; les limites de la cellule sont visibles sous la forme d'un mince contour.

On voit des formes intermédiaires entre le second type et le troisième, mais jamais entre le premier et les deux derniers. Une des formes intermédiaires entre le deuxième et le troisième se rencontre dans les cellules lymphocytoïdes à prolongement ; c'est une mitose de lymphocyte, mais où les contours de la cellule sont plus nets, les chromosomes courts mais distincts et le chondriome à éléments fins plus riche que dans le type 2. Nous avons ici, en effet, affaire à une cellule intermédiaire entre le lymphocyte libre et la cellule fixe du réticulum fin. Dans les coupes, dans les dissociations, on voit que les travées du réticulum fin donnent naissance au niveau d'un noyau à forme presque triangulaire à un fin prolongement portant un noyau terminal arrondi à blocs de chromatine assez nombreux ; ce noyau est intermédiaire, lui aussi, comme aspect, entre le noyau du

réticulum fin et celui du lymphocyte. La mitose du troisième type que l'on voit dans ces cellules à prolongement nous fait assister à la naissance de cellules libres au dépens d'un élément fixe et réticulaire du thymus. On observe ce processus dans les thymus des animaux jeunes et je l'interprète comme l'expression de la naissance autochtone des lymphocytes thymiques. On ne voit jamais aucune image qui puisse être interprétée dans le sens de la provenance des lymphocytes du syncytium spongieux.

Le fait indéniable qu'il existe des lymphocytes en connexion avec une formation réticulaire du thymus, a pu induire certains auteurs, qui ont confondu les deux formations réticulaires du thymus, à interpréter la naissance autochtone des lymphocytes comme étant due au syncytium, seul élément de la trame thymique, pour eux.

Ce n'est qu'en s'adressant à l'étude histogénétique que l'on peut apporter une preuve définitive de l'origine différente des éléments thymiques ; seule l'étude organogénique nous montrera la signification véritable des deux éléments de la trame thymique.

§ 11. — ORGANOGÉNÈSE DU THYMUS

L'étude embryologique de notre « espèce-type », le chien, est facile et

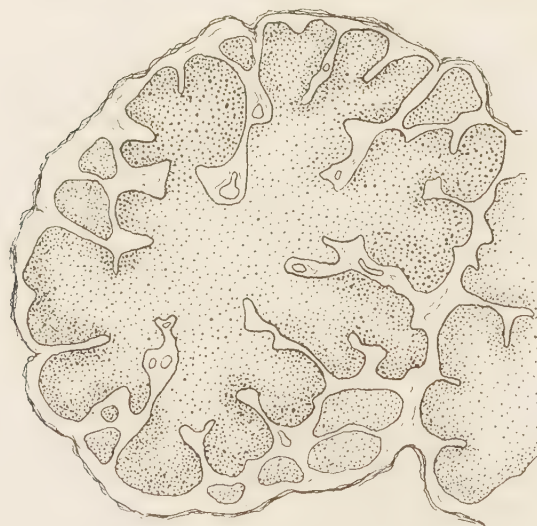


FIG. VIII. Thymus droit d'un embryon de Chien de 6 sem. (40 mm.). Obj. A, Oc. 2.

difficile en même temps. Elle est facile par la netteté des images et par les types cellulaires bien caractérisés ; elle est difficile par les obstacles que l'on rencontre en cherchant à se procurer les embryons de cette espèce ; sans parler du privilège bizarre d'une sorte d'immunité sentimentale dont jouit l'espèce canine, il n'est pas commode de reconnaître dans un lot d'animaux donnés les ♀ ♀

en gestation, surtout aux jeunes stades. On est obligé de recourir à la saillie, plus sûre, mais peu productive, car la fécondation n'a lieu que

deux fois par an, ce qui force à entretenir un grand nombre de sujets durant un temps assez long : je n'ai pu constituer ma série d'embryons qu'en trois ans.

Le fœtus des chiens presque à terme possède un thymus qui ne se distingue que par son volume moindre de celui du nouveau-né dont nous avons déjà donné la caractéristique générale.

Chez l'embryon de sept semaines d'âge, le thymus peut être encore très facilement mis à nu, sa division en deux organes accolés est plus nette et il n'a pas encore acquis sa dissymétrie habituelle ; les prolongements cervicaux ne sont pas plus accusés que chez le chien nouveau-né.

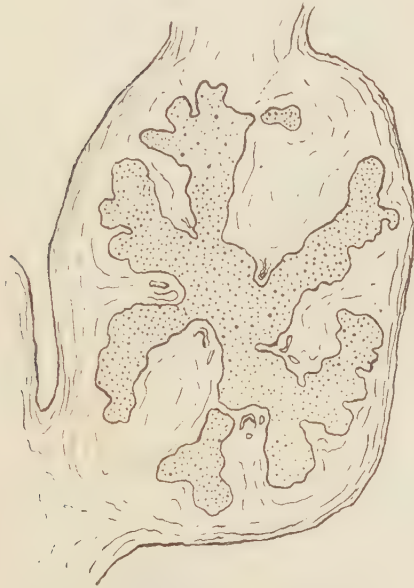


FIG. IX. Thymus droit d'un embr. de Chien de 5 sem. (33 mm.) Obj. A, Oc. 2

A un stade antérieur, de six semaines, une dissection plus soignée est nécessaire pour retrouver au-dessus du cœur une petite masse blanchâtre, translucide, plate et triangulaire en coupe longitudinale. Sur cette coupe on voit que les deux thymus possèdent ici une double individualité complète, n'étant pas accolés, mais disposés côte à côte. Les excroissances qui forment les lobes et lobules composent une figure plus simple, montrant la dépendance

des diverticules latéraux et terminaux d'un noyau central (fig. VIII). La même coupe montre que les plus gros vaisseaux sont disposés près de ce centre, permettant de concevoir le mode de leur développement, qui aboutit à la vascularisation plus complète du thymus plus âgé : au fur et à mesure que se produisent les excroissances — follicules, lobules — se greffant les uns sur les autres, les vaisseaux de la division ancienne se prolongent dans les nouvelles dépendances tout en augmentant du volume au centre pour laisser passage à la plus grande masse de sang exigée.

Un stade encore plus jeune, de cinq semaines, ne peut être étudié avec fruit que sur coupes ; celles-ci nous montrent dans le médiastin antérieur une figure caractéristique, sorte de double étoile branchue (fig. IX). C'est chaque branche de cette étoile qui donnera lieu au complexe lobé du thymus de six semaines. Dirigeons notre attention sur le tissu conjonc-

tif qui entoure ces deux étoiles thymiques ; sa couche extérieure montre déjà une tendance à la formation d'une capsule et s'unit dorsalement avec l'enveloppe conjonctive des gros vaisseaux, s'attachant ventralement à la face antérieure de la cavité thoracique. L'organe ne touche pas encore le cœur, à ce stade-là, et ceci nous indique que son développement se fait de haut en bas, surtout quand nous constatons que les corps qui

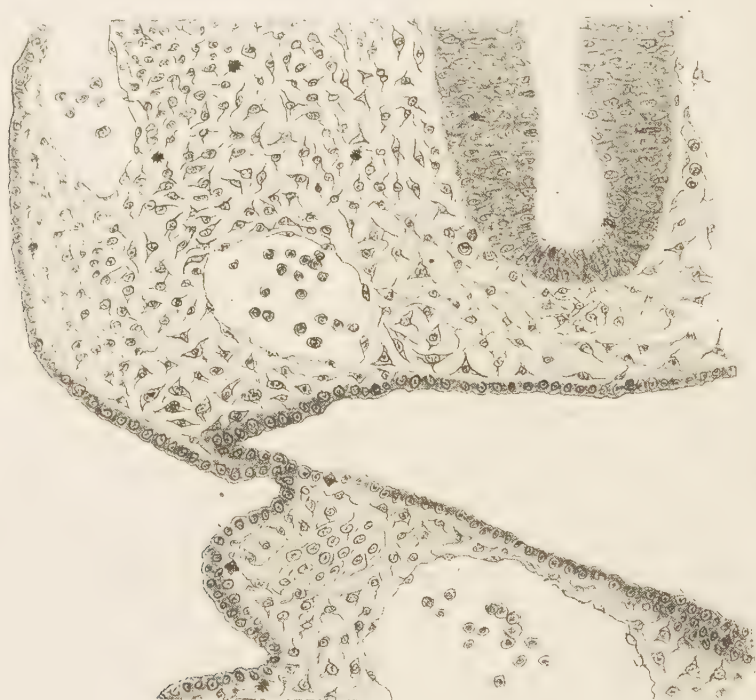


FIG. X. Embr. de Chien de 8 mm., 3^{me} fente bronchiale. Obj. D, Oc. comp. 6.

correspondent à l'image des étoiles thymiques s'élèvent plus haut dans le cou que cela a lieu au stade déjà décrit. La forme générale de ces corps thymiques est à définir comme celle d'un boyau plein, irrégulièrement plissé en long et dont les côtes ainsi formées envoient des bourgeons arrondis qui, parfois, en coupe, peuvent paraître isolés.

Adressons-nous maintenant à un embryon plus jeune, de quatre semaines environ ; le thymus se retrouve sous une forme encore plus simplifiée ; les boyaux sont moins longs et leur surface est moins bosselée, surtout à leur bout crânial. Leur emplacement, également, est autre : la partie cervicale est beaucoup plus longue, la partie thoracique, — ramassée, ce qui donne à l'ensemble une forme de massue un peu courbe. Le bout

supérieur ne touche pas de peu la thyroïde, l'inférieur ne descend pas plus bas que l'entrée du thorax ; le tissu conjonctif qui entoure cette ébauche est complètement non différencié et on n'y reconnaît qu'un nombre restreint de petits vaisseaux. Leurs points d'entrée sont les entailles de la surface de l'organe ; ceci démontre le rôle actif que jouent les élé-

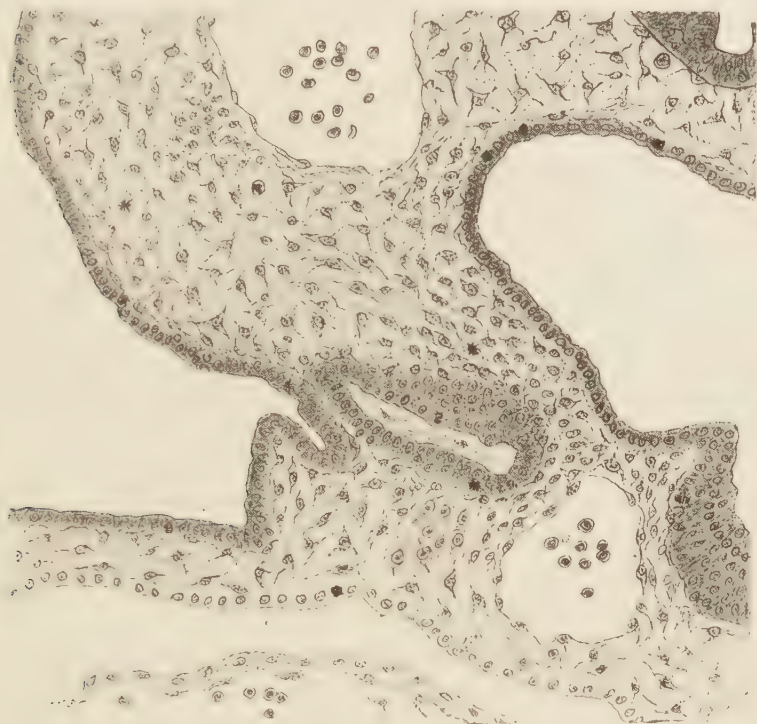


FIG. XI. Embr. de Chien de 10 mm., ébauche thymique isolée. Obj. D, Oc. comp. 6.

ments connectifs dans la détermination de la forme du thymus : le parenchyme de celui-ci se boursouffle en augmentant de volume et forme des protubérances là où il n'est pas jugulé par les formations conjonctives et vasculaires. Ce sont ces dernières qui, par leur prolifération, divisent l'organe et forment ses travées.

Chez l'embryon encore plus jeune, de trois semaines et demie à peu près, on rencontre une certaine difficulté à identifier le thymus parmi les autres dérivés branchiogènes ; parmi eux, il occupe la place la plus rapprochée de la surface externe du corps, tout en restant à proximité de la veine jugulaire. Le fait saillant de ce stade est la présence d'une lumière dans l'épaisseur d'une partie de l'organe, ce qui justifie la comparaison avec un

tube partiellement comblé ; plongé au sein d'un tissu mésenchymatique à cellules étoilées, l'ébauche thymique possède une épaisseur presque uniforme, n'étant presque pas plissée.

Enfin, quand on étudie les coupes provenant des embryons de deux semaines à trois semaines d'âge, on peut se rendre compte que le tube creux décrit prend naissance au dépens d'une vésicule provenant de la troisième poche branchiale endodermique. Mais en même temps, on voit près de cette vésicule endodermique peu éloignée de la surface du corps, une autre vésicule, celle-ci en relation non moins visible avec le revêtement ectodermique d'une invagination externe. Cette vésicule ectodermique est disposée sous l'autre et, comme nous verrons dans l'étude histogénétique, se détruit sans donner lieu à aucune formation nouvelle ; il est certain que, chez le chien, l'ectoderme ne prend aucune part à la formation du boyau thymique dont le contour est simple et qu'il faut considérer la formation de la vésicule externe comme un accident d'évolution embryonnaire sans signification morphologique, qui est simplement dû à la prolifération intempestive de l'ectoderme au bords de la troisième invagination externe.

Le plus jeune stade de chien (de 8 mm.) que je possède nous donne encore un éclaircissement sur le mode de formation de la vésicule endodermique (thymique). Les auteurs décrivent généralement celle-ci comme provenant, chez les mammifères, de la partie ventrale de la poche branchiale. Il me semble qu'il s'agit ici d'une interprétation basée surtout sur les aspects d'embryons trop âgés. Chez ceux-ci, la vésicule thymique, autant que ses connexions avec le pharynx sont conservées, se présente dans les coupes transversales *sous* le pharynx et en relation avec sa partie ventrale. Pour se rendre compte de son origine véritable, il faut s'adresser à des coupes perpendiculaires à la direction des fentes branchiales (fig. X, XI, XII) ; sur celles-ci et chez l'embryon cité, on voit que le fond de la troisième poche donne lieu tout entier à la formation de la vésicule thymique. L'invagination ectodermique correspondante trouve place sous le doigt de gant endodermique et conservera cette position au stade plus âgé ; ce n'est donc pas l'ébauche thymique qui subit un déplacement, mais cette apparence est due à une élévation de la lumière pharyngienne, ce qui fait apparaître la vésicule thymique comme provenant de la partie ventrale de la poche pharyngienne. Cette vésicule n'évolue pas primitivement dans le sens ventral (ou caudal) ; au contraire, elle s'éloigne de la face ventrale en se transformant en un boyau aplati

dirigé en dedans, dans le sens dorsal ; après, seulement, celui-ci se courbe et se dirige en bas. C'est cette partie, d'évolution primitive, qui, contractée, forme ce qu'on a appelé la « tête du thymus » ; mais on n'en trouve aucune trace spéciale plus tard, ce qui est compréhensible, puisqu'il ne s'agit pas d'une partie morphologiquement individualisée du thymus, mais de rien d'autre que d'un tronçon de son « chemin ».

Cette courte description de l'organogénèse thymique chez le chien,

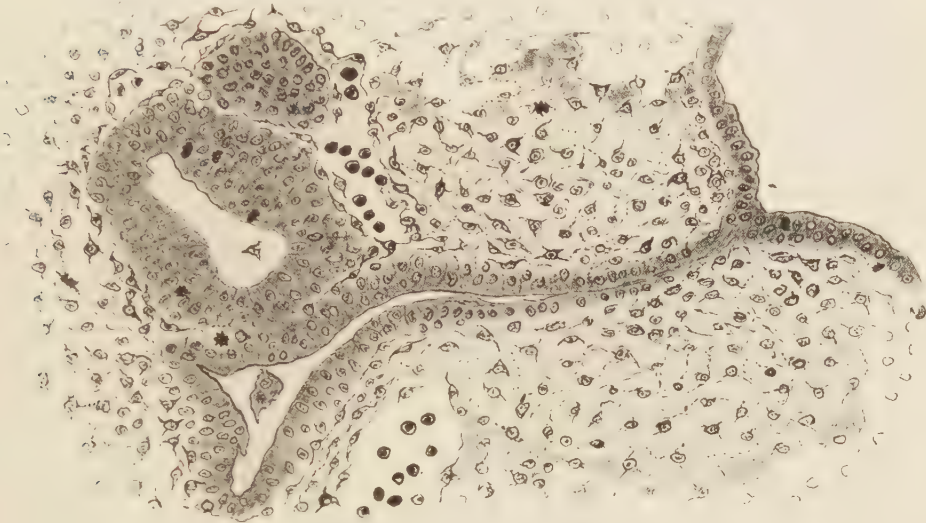


FIG. XII. Embr. de Chien 12,5 mm., ébauche thymique avec nodule épithélial ; isolement de l'invagination ectodermique. Obj. D, Oc. comp. 6.

organogénèse qui n'a été étudiée, autant que je sache, que par MALL, nous permet de saisir les traits essentiels suivants : l'endoderme de la troisième fente branchiale donne origine à une vésicule primitivement superposée à une autre d'origine ectodermique. Cette dernière disparaît sans trace, tandis que la première, en s'allongeant et se courbant, occupe une position de plus en plus ventrale et inférieure par rapport au pharynx : le boyau ainsi formé prolifère, se bosselle et se plisse en donnant naissance à un des thymus paires du fœtus.

§ 12. — HISTOGÉNÈSE DU THYMUS

Ayant suivi les modifications de la forme de l'organe, connaissant ses relations avec les tissus environnants et son origine épithéliale, nous pouvons aborder l'étude de son développement tissulaire.

Chez l'embryon de 8 mm. montrant l'épaississement initial de l'en-

doderme, on ne distingue aucune particularité qui différencie les futures cellules thymiques des cellules endodermiques voisines ; c'est le même noyau vésiculeux, le même plasma occupant une case allongée, par suite de la pression latérale des cellules sœurs. La bordure interne tournée vers la lumière intestinale est et restera, durant son existence, mince, sans structure.

Les choses changent dans l'ébauche thymique de l'embryon de 10 mm. ; les cellules primitives ne sont plus disposées sur un seul rang et on commence à noter dans leur plasma une certaine striation longitudinale. Dans la lumière thymique, on trouve de place en place des précipités filamenteux et quelques débris cellulaires dont l'état est tel que l'on ne peut se prononcer sur leur provenance. Entre les cellules épithéliales, on voit quelques grains acidophiles qui n'ont rien de caractéristique, car on en trouve des pareils entre les cellules d'autres épithéliums.

Au stade de 12,5 mm. ce qui attire l'œil, c'est la différenciation qu'a subie le plasma des cellules thymiques. Elle présente déjà une striation accentuée et plusieurs cellules possèdent un plasma réticulé. Le nodule épithélial qui est accolé à la partie supérieure du tube thymique possède des cellules plus serrées que celles du thymus, mais offrant toujours le même aspect épithélial. Au stade suivant, de 14 mm., l'aspect des cellules thymiques n'a pas sensiblement changé, mais ce que l'on voit de particulier ce sont des cellules toutes différentes qui apparaissent dans le nodule épithélial (fig. 41, pl. V). Son aspect, en effet, se rapproche de celui d'un organe lymphoïde constitué, car on y remarque des grosses cellules à plasma abondant, à noyau clair, et d'autres, plus petites, à plasma foncé et rétracté et à noyau également à colorabilité accentuée. Une observation plus attentive permet de voir qu'il s'agit d'une illusion frappante : les petites cellules sont, sans aucun doute possible, des cellules épithéliales en continuité de prolongements avec leurs sœurs. Pourtant, au premier coup d'œil, et peut-être même à une observation plus prolongée, si les méthodes techniques laissent à désirer, on pourrait croire de voir des cellules lymphoïdes. Et ceci se passe dans le corps épithélial périthymique qui ne deviendra jamais lymphoïdisé, mais s'accolera à la thyroïde.

On n'a pas longtemps à attendre pour voir des phénomènes analogues se passer dans l'ébauche thymique elle-même. On voit chez l'embryon de 17 mm., dans la partie supérieure du tube thymique, une partie des cellules épithéliales subir une modification absolument pareille à celle que nous venons d'observer dans le corps épithélial (fig. 36, pl. V). C'est

la même transformation de la cellule épithéliale claire et à noyau volumineux, en une cellule foncée présentant des analogies frappantes, mais superficielles, avec une cellule lymphoïde. Chez un autre embryon du même stade, nous voyons cette transformation caractéristique envahir toute l'ébauche dans laquelle on rencontre deux sortes de cellules, les claires et les foncées, mais ici, l'interprétation est compliquée par deux faits : 1^o les cellules modifiées subissent dans la couche externe de l'ébauche par pression des cellules sœurs, un aplatissement qui leur donne l'aspect de « vouloir s'insinuer » entre celles-ci ; mais, dans le corps épithélial, on a pu voir également quelques cellules pareillement aplaties ; 2^o chez cet embryon, on voit déjà s'appliquer à l'ébauche thymique et même quelque peu l'échancrer, des cellules conjonctives des environs, aux noyaux fusiformes et à plasma déjà légèrement différencié dans le sens connectif. On est donc fortement tenté de considérer les cellules foncées comme provenant de l'entourage connectif de l'organe, mais cette tentation est à surmonter, car on ne voit jamais des relations tissulaires entre les cellules foncées et les cellules connectives. Comme avant, dans le nodule épithélial, maintenant dans l'ébauche thymique, une partie de l'épithélium subit une modification spéciale qui semble aboutir à sa destruction et disparition et qui a pour résultat de faciliter la formation du syncytium à mailles à la place de la structure serrée de l'ébauche primitive.

En revenant au stade de 14 mm., notons que chez les embryons de cet âge on peut assister à la destruction de la vésicule ectodermique, qui non seulement ne prend aucune part à la constitution de l'ébauche thymique, mais tend à s'en éloigner. On la voit (fig. 34, pl. V) subir une transformation régressive par fragmentation de l'ébauche primitivement vésiculaire. Les cellules du mésenchyme environnant se retrouvent entre les éléments ectodermiques présentant un aspect de dégénérescence : plasma érodé, noyaux à chromatine ramassée en gouttes. Des corps tingibles basophiles sont disséminés entre les éléments et les cellules du mésenchyme les entourent de leurs prolongements. Il ne reste de la vésicule ectodermique que quelques îlots de cellules à moitié détruites. Il est hors de doute qu'il s'agit ici de cellules épithéliales en voie de désagrégation complète, entourées de phagocytes ; c'est le témoin de la vésicule ectodermique qui, comme on voit, achève ici sa carrière.

C'est au stade de 21 mm. que nous assistons à la transformation complète que subit l'ébauche thymique ; le meilleur terme à employer, c'est de parler d'un *envahissement* de cette ébauche ; nous avons déjà vu que

celle-ci commençait à être entourée et même entaillée par les éléments mésodermiques environnants. Ici, ces derniers pénètrent franchement entre les éléments relâchés de l'épithélium (fig. 37, pl. V). Il ne s'agit pas seulement d'élément mésenchymateux, indifférenciés, de simples *Wanderzellen* : ce sont également, déjà, de vrais fibroblastes à plasma strié et nettement défini, présentant avec le BrH quelques affinités caractéristiques. Leur évolution continue au sein de l'organe envahi. Ces éléments se différencient soit dans la direction lymphoïde, en augmentant la basophilie de leur plasma et en rétractant leur prolongement, soit au contraire dans la direction fibrogène en allongeant leur noyau et en commençant à constituer par leur prolongements un réseau qui se superpose et s'entremêle avec le syncytium épithélial.

Les mitoses se succèdent rapidement et avec la facilité que possèdent les éléments mésodermiques de se transformer les uns dans les autres, le thymus épithélial ne tarde pas à être traversé et rempli par les deux variétés principales, la cellule connective et la cellule lymphoïde, la première prenant une part active dans l'édification de la charpente définitive de l'organe qui sera donc non seulement épithéliale, mais également connective.

Pourtant, l'envahissement connectif n'est pas le seul phénomène que l'on observe. Ce ne sont pas seulement des cellules mésenchymateuses des environs immédiats qui, plus ou moins différenciés, entrent dans le thymus : ainsi que des fibroblastes déjà constitués, des cellules lymphoïdes également déjà différenciées, entourent de plus en plus l'organe et passent par le chemin que le connectif leur a ouvert. L'immigration lymphoïde se surajoute et complète l'envahissement connectif. Nous assistons à une transformation profonde de l'organe primitivement purement épithélial ; non seulement les éléments libres qui le rempliront viennent de loin avec l'établissement des voies lymphatiques, mais une partie de sa trame sera d'essence étrangère. Il est inutile d'insister sur la signification de ce processus ; même si l'apport d'éléments lymphoïdes fait défaut à un moment donné, comme on le voit souvent chez les embryons de près de 3 cm., l'organe sera en état de donner par lui-même naissance à de grandes quantités d'éléments de la lignée mésodermique. En dehors de la multiplication des cellules lymphatiques immigrées, la prolifération par amitose et mitose de la trame connective suffira à la lymphoïdisation de l'organe par ses propres moyens.

Nous n'avons qu'à suivre dans les stades ultérieurs le développement

logique de ce processus déjà ébauché. A un moment donné, même chez l'embryon de 27 mm., et plus fortement encore chez l'embryon de 33 mm., la multiplication par immigration subit un arrêt; une quantité totalement insignifiante de lymphocytes se trouve dans les environs et les travées de l'organe. Sa lymphoïdisation progresse pourtant à vue d'œil; une grande quantité d'images de multiplication est visible dans le parenchyme de l'organe et non seulement des images qui appartiennent à des lymphocytes isolés, mais des mitoses du troisième type (§ 10). Au contraire, les mitoses épithéliales sont rares, elles suffisent tout juste à remplir d'épithélium le centre des bourgeons thymiques qui poussent de tous les côtés. Elles ne suffiraient jamais à donner naissance à la quantité innombrable de lymphocytes remplissant l'organe, qui augmente continuellement de volume. Il est certain même que seul le processus mitotique ne suffirait pas à cette tâche; aussi voit-on que le jeune réticulum connectif en continuité avec le mésoderme extérieur isole une partie de ses éléments par amitose et en forme des cellules lymphoïdes. On voit également des stades où ces jeunes cellules sont encore unies par leurs prolongements caractéristiques aux éléments connectifs.

Nous avons donc le droit de dire que l'étude histogénétique du thymus canin prouve ce que montre déjà l'étude attentive du thymus constitué : la bivalence de sa trame, la naissance autochtone des lymphocytes au dépens d'éléments connectifs de celle-ci. L'immigration des lymphocytes est un fait exact, mais non le seul et non le principal facteur de la lymphoïdisation de l'ébauche thymique. D'autre côté, la théorie de la transformation de l'épithélium en lymphocytes est le produit d'une fausse interprétation de deux sortes d'images réellement existantes : de l'aspect foncé de la cellule épithéliale, avant-coureur de sa destruction; de la présence d'éléments lymphoïdes à prolongements, d'origine non épithéliale, mais connective.

Nous pouvons donc maintenant nous faire une idée complète de la structure du thymus du chien (et par une analogie basée sur des stades isolés, de celui du chat). Son syncytium cellulaire est un épithélium endodermique homologue à l'épithélium du tube digestif; son réticulum fibrillaire est une formation conjonctive identique à celle des organes lymphoïdes annexes du tube digestif. Sa population de lymphocytes a une origine mésenchymatique, soit directe, par naissance sur place au dépens de la formation connective du thymus, soit indirecte par immigration des lymphocytes nés ailleurs.

Connaissant ainsi la morphologie et la genèse du thymus, nous pouvons aborder l'étude de son fonctionnement.

CHAP. IV. — Histophysiologie normale

§ 13. — LES MODIFICATIONS DE LA STRUCTURE FINE DE LA CELLULE ÉPITHÉLIALE

La connaissance d'une forme d'activité du thymus de chien découle immédiatement de tout ce qui précède : le thymus est un lieu d'élaboration de lymphocytes. Cette fonction qu'il partage avec tous les autres organes lymphoïdes — ganglions, rate, amygdales, plaques de Peyer, etc. — n'est d'ailleurs pas mise en doute depuis SCHEDEL.

Nous verrons plus loin que cette fonction n'est pas toujours exercée par le thymus. Nous verrons également que la production de lymphocytes est loin d'être la seule fonction du réticulum conjonctif ; pour le moment, bornons-nous à la constatation générale de l'existence d'une fonction lymphocyto-gène.

Tout autrement incertaine est la question de l'activité du syncytium épithélial. On lui a soupçonné une fonction glandulaire, mais aucune image cytologique n'est venue confirmer cette hypothèse jusqu'à la publication de ma note de 1913. En effet, étant donné que la masse dominante du thymus est constituée par sa population lymphocytaire, les phénomènes observés par les méthodes de la chimie biologique permettaient une interprétation en faveur des lymphocytes comme cause de ces phénomènes. C'est donc surtout l'étude cytologique qui peut nous donner le droit de parler de telle ou telle autre forme de l'activité physiologique de l'épithélium syncytial du thymus.

Voyons en premier lieu les diverses formes de structure fine que l'on rencontre dans ces éléments. Chez le chien jeune, la majorité des cellules du syncytium épithélial nous montrera la structure fine normale décrite au § 8 ; plusieurs parmi ces cellules posséderont dans leur plasma une inclusion fortement basophile. D'autres, où cette inclusion possède encore des caractères structuraux reconnaissables, nous permettront de reconnaître qu'il s'agit d'un lymphocyte englobé : on voit qu'au contact d'un lymphocyte les prolongements de la cellule épithéliale tendent à l'entourer et qu'une fois au sein du plasma, il se trouve à l'intérieur d'une vacuole. Le lymphocyte ainsi englobé est peu à peu détruit et se transforme d'abord

en une inclusion basophile sans structure, qui devient peu à peu acido-phile pour disparaître dans certains cas complètement.

Non seulement des lymphocytes subissent ce sort, bien que cela soit le cas habituel, mais — quoique beaucoup plus rarement — des plasmazellen, des hématies, des tronçons même entiers de capillaires sont entourés, et disparaissent peu à peu par action due au syncytium épithélial.

Considérons maintenant, pour le cas typique de l'englobement d'un lymphocyte — cas que l'on rencontre non seulement chez le nouveau-né, mais parfois même chez le fœtus de 60 mm. — la série des modifications de structure fine que subit la cellule épithéliale. Dès que le lymphocyte commence à être entouré par les prolongements de la cellule, le système réticulaire régulier de celle-ci devient orienté : les trabécules se dirigent du noyau vers l'endroit de la cellule où débute l'englobement. Peu à peu, les mitochondries précédemment disséminées sans ordre, prennent place (ou se forment) à l'intersection des stries composant des mailles du réticulum intracellulaire. Ensuite, elles s'assemblent en Fadenkörner, chapelets de grains ronds dirigés du noyau vers l'endroit de l'englobement. Une partie de ces grains se dispose au bord de la vacuole qui ne tarde pas à se constituer autour du lymphocyte ; de l'autre côté du noyau, la cellule se remplit de bâtonnets flexueux offrant un aspect d'« ergastoplasma ». Les chapelets de grains se transforment à leur tour en chondriocontes, primitivement disposés bout à bout, puis confluent. Dans ce cas, ils sont souvent très flexueux et parfois ramifiés. Ils se disposent autour de la vacuole constituée et subissent la transformation suivante, qui est parallèle à la destruction progressive de l'inclusion. Devenant de plus en plus ondulés, ils renflent leur extrémité en massue pour l'isoler ensuite en grains ronds ; leur corps se résout également en une série de grains primitivement disposés en ligne, puis distribués à travers la cellule ; durant ce temps, le réticulum intracellulaire devient de plus en plus apparent, la substance finement granulée qui occupait l'intérieur des mailles se contracte en quelques amas acidophiles disposés à la périphérie de la cellule. Chaque maille s'agrandit et nous trouvons, soit en son centre, soit accolé à un des trabécules qui la forment, le grain provenant de la résolution des chondriocontes. L'aspect de la cellule est complètement changé. Au lieu de la cellule primitive, toujours « pleine » après bonne fixation, nous trouvons une « cellule claire », divisée par des lamelles bien apparentes en une série de logettes qui contiennent des grains. A ce moment, il n'y a plus de plasma ou d'inclusion, si ce n'est quelques amas aci-

dophiles à proximité du noyau et du bord cellulaire. Le noyau conserve toujours jusqu'à ce stade son aspect normal. Il n'y a ni pycnose, ni caryorhëxis ; la membrane nucléaire est à peine plissée et la masse totale de chromatine conserve son aspect habituel. On ne saurait donc pas parler d'une simple dégénérescence cellulaire, opinion contre laquelle protesterait également l'existence d'un chondriome riche et de ses transformations remarquables. Il s'agit ici d'une élaboration de grains spécifiques aux dépens de la totalité du plasma cellulaire, et par l'intermédiaire du chondriome.

Les grains élaborés ne tardent pas à quitter la « cellule claire ». Parfois, on voit celle-ci se détruire et mettre les grains en liberté ; plus souvent, les grains disparaissent des mailles sans que l'on puisse se rendre compte du chemin qu'ils ont pris. Dans ce dernier cas, il s'agit, très probablement, d'une dissolution sur place, dont l'agent est la lymphe, dans laquelle baignent tous les éléments thymiques. Le rôle vital de la « cellule claire » est achevé à ce moment et elle est vouée à la destruction. Après la dissolution des grains, son noyau entre en dégénérescence, la structure de sa chromatine n'est plus reconnaissable, il se rétracte et se plie ; avec lui un peu de substance acidophile en grumeaux persiste dans la « cellule vide », revenue sur elle-même et dont on ne voit jamais la réversion.

Je ne crois pas m'abuser en définissant le processus décrit comme expression d'une *sécrétion holocrine* de la part de la cellule épithéliale du thymus. Chez le chien, le chat et le furet, l'englobement d'un lymphocyte constitue normalement l'amorce de cette activité sécrétoire. Nous verrons que, chez d'autres espèces, cette activité peut se réveiller non seulement par suite d'un englobement de la part de la cellule même, mais parfois aussi dans le cas où l'englobement a lieu dans une cellule voisine. Il nous faut donc distinguer deux formes de l'activité épithéliale spécifique — une capacité d'englobement et un pouvoir de sécrétion, deux modes indépendants, mais souvent en relation entre eux.

§ 14. — LES FORMES D'ACTIVITÉ DE LA CELLULE ÉPITHÉLIALE

Nous avons vu que la cellule épithéliale englobe des éléments étrangers. Dans la majorité des cas, ces éléments englobés sont des lymphocytes, le plus souvent de la petite variété, celle qui compose la majorité de la population cellulaire du thymus. On ne voit que rarement l'englo-

bement d'un grand lymphocyte, jamais d'un granulocyte — cellules pourtant éminemment mobiles. Ceci nous indique que ces images ne doivent pas être interprétées comme dues, au contraire, à une destruction de la cellule épithéliale par les éléments lymphoïdes.

On peut le prouver d'ailleurs directement en dissociant dans une solution faible d'un colorant vital une parcelle de thymus : on verra se colorer l'inclusion et cette coloration ne se propagera à la cellule épithéliale que beaucoup plus tard, au moment de la mort de celle-ci. Ceci nous prouve que c'est bien l'élément englobé qui est en état de vitalité amoindrie, ce qui est corroboré par l'étude des transformations qu'il subit. Sa structure nucléaire devient méconnaissable, de basophile elle se transforme en acidophile pour ne plus former, dans la « cellule claire », que quelques grains confondus avec le cytoplasma.

Mais l'englobement avec destruction subséquente de l'inclusion n'est qu'une modalité du processus, il en existe un autre — c'est la formation de vacuoles ciliées intracellulaires. La cellule épithéliale du thymus a conservé la capacité de toutes les cellules endodermiques à élaborer une différenciation protectrice à son bord externe. Ici nous voyons que la cellule peut assimiler le bord d'une vacuole intracellulaire à une surface externe baignée par le milieu ambiant. Il est difficile de se prononcer sur les conditions de l'apparition de cette bordure différenciée ; je suis enclin à considérer ce résultat comme imputable plutôt au défaut d'activité destructive de la cellule épithéliale elle-même qu'à une résistance anormale de la part de la cellule englobée. En effet, c'est dans le thymus embryonnaire et ceux d'animaux suralimentés que l'on rencontre le plus souvent les vacuoles à cils ou à brosse, et nous verrons plus tard que c'est précisément dans ces conditions que l'activité destructive spécifique de la cellule épithéliale est affaiblie.

Dans ces mêmes conditions, on voit que la cellule épithéliale élabore du mucus ; cette élaboration se fait d'après le mode commun à tous les épithéliums : Une cellule commence par refouler son noyau vers un point de sa périphérie, il devient foncé et s'excave en cupule. Quelques mitochondries deviennent visibles dans la cellule, mais disparaissent aussitôt ; des grains de mucigène remplissent la totalité de la cellule ; ils sont volumineux, irréguliers, unis par des prolongements filamenteux et présentent de plus en plus les réactions du mucus. Il se résolvent en un réseau muqueux (pièces fixées) fortement métachromatique. Que devient le mucus thymique ? Quand la cellule qui l'a élaboré se trouve au bord d'une

cavité, d'un cyste — le mucus recouvre d'une fine couche les cellules bordantes de cette cavité. On le trouve aussi parfois dans la lumière de cette dernière. Mais quand par exception la cellule à mucus est isolée au milieu du parenchyme thymique, elle garde un aspect caractéristique, qui empêche toute confusion avec d'autres éléments épithéliaux.

L'englobement avec destruction de l'inclusion, formation de vacuole bordée de brosse, transformation mucigène, sécrétion holocrine — tout ceci sont des processus que l'on observe dans la cellule épithéliale isolée. Mais le syncytium pluricellulaire lui-même subit des modifications fonctionnelles qui ne sont que la conséquence de l'activité des cellules qui le composent. Tels sont les corps d'Hassal et les Cystes ciliés ou non du thymus.

L'ébauche d'un corps d'Hassal est toujours constituée par la future cellule centrale — une cellule épithéliale contenant déjà un lymphocyte dans son plasma. Cette cellule est englobée à son tour par une des cellules sœurs environnantes ; on rencontre souvent dans le thymus ce stade primitif d'un corps d'Hassal où la cellule centrale est encore bien reconnaissable. L'englobement cesse à un moment donné d'être intracellulaire : la masse centrale devient trop volumineuse pour trouver place au sein d'une seule cellule, aussi hypertrophiée qu'elle soit. Alors, l'englobement se continue par action combinée et intercellulaire d'un groupe syncytial. L'épithélium entoure de couches serrées et concentriques la masse centrale sujette à destruction. Ainsi qu'on l'a remarqué depuis longtemps, le centre du corps d'Hassal parfait est rempli d'une substance qui paraît amorphe, sans structure apparente.

Il existe d'autre côté des relations directes entre les corps d'Hassal et les grands cystes du thymus. On voit ces derniers se former au dépens de corps d'Hassal et ceci dans les mêmes conditions que les vacuoles intracellulaires au dépens des vacuoles d'englobement. Il existe donc un parallélisme entre l'activité de la cellule épithéliale isolée et l'activité du syncytium épithélial — à l'englobement correspond la formation du corps d'Hassal, à la vacuole à brosse — le cyste cilié. Et de même que la cellule épithéliale isolée achève son cycle par l'élaboration de grains et une destruction finale, de même on voit des grains apparaître dans certaines cellules du corps d'Hassal qui subissent une destruction définitive. Leurs restes sont éliminés par l'action d'éosinophiles que l'on rencontre régulièrement dans l'intérieur des corps d'Hassal dont la destruction est avancée.

Il nous reste à étudier de plus près le contenu de ces formations et les caractères des grains élaborés par les cellules épithéliales.

§ 15. — ETUDE DES CORPS D'HASSAL ET DES GRANULATIONS
ÉPITHÉLIALES

On se rappelle les diverses opinions sur la nature et l'origine des corps d'Hassal que nous avons résumées dans l'*Historique*. Il n'est pourtant pas difficile de se rendre compte d'une manière indiscutable de la nature tissulaire des corps d'Hassal chez le chien et le chat et ceci par une dissociation « à la sonnette ». Dans une telle préparation, on voit sans l'ombre de doute, que les cellules qui composent ces corps sont largement unies par leurs prolongements aux éléments épithéliaux thymiques qui les entourent. On ne voit jamais une fibre connective, en relation avec l'adventice d'un vaisseau, prendre part à la constitution intime de ces organites ; quand un aspect semblable se rencontre, il est de la dernière évidence que la fibre ne fait que contourner le corps d'Hassal, sans qu'aucune des cellules caractéristiques qui le composent soit en relation avec cette fibre. Ce n'est pas seulement leur connexion, c'est tout le port et la structure interne des cellules du corps d'Hassal qui les apparentent aux éléments épithéliaux et à eux seulement : on y retrouve le noyau typique, le plasma réticulé, les inclusions, les mitochondries.

La question n'est guère plus complexe quand il s'agit d'élucider le mode de formation du corps d'Hassal. On trouve, en effet, de nombreuses formes de transition entre la cellule épithéliale à tel ou autre stade fonctionnel et les cellules du corps d'Hassal le plus compliqué et à plusieurs couches concentriques.

Il n'est pas exact que la substance centrale du corps d'Hassal soit homogène : en l'étudiant de plus près, on voit que dans la grande majorité des cas, il existe une certaine différenciation structurelle à laquelle répondent des différences de colorabilité. En employant des colorations multiples et simultanées, nous constatons que la masse centrale se colore, en allant de l'extérieur à l'intérieur, en trois teintes diverses et présente trois structures différentes qui leur correspondent. La partie périphérique, celle qui est adjacente aux cellules épithéliales, est de structure filamenteuse ou granuleuse ; elle se teinte par la couleur acide. La couche suivante est plus compacte, son bord extérieur est irrégulier et comme érodé. Cette couche est également acidophile, mais plus fortement que la précédente.

Au centre, enfin, nous trouvons un amas plus ou moins délimité, compact et fortement basophile ou encore neutrophile. On retrouve ces trois couches dans tous les corps d'Hassal constitués; parfois, le centre est plus volumineux, parfois c'est la seconde ou la troisième couche.

Appliquons maintenant au corps d'Hassal les réactions connues des dégénérescences cellulaires, celles également de quelques produits d'élaboration de cellules, dont on peut soupçonner l'existence dans la substance centrale.

SUBSTANCES	RÉACTIONS QUI LES DIFFÉRENCIENT DU CONTENU DES CORPS D'HASSAL
S. Colloïde.	Coloration acidophile homogène, gonfle à l'acide acétique.
» Hyaline.	Coloration homogène, résiste à l'eau chaude.
» Cornée.	Jaune par le Van-Gieson, gonfle à l'ammoniaque.
» Calcaire.	Grains anguleux, solubles à l'acide chlorhydrique.
» Amyloïde.	Métachromasie, coloration par l'iode.
Mucus	Métachromasie, précipite à l'acide acétique.
Glycogène.	Coloration par l'iode.
Graisse.	Noircit par l'osmium.

Le tableau ci-dessus permet de se rendre compte du résultat que donnent ces réactions : en effet, toutes les réactions caractéristiques citées sont négatives avec les corps d'Hassal.

Il ne s'agit donc pas d'un produit quelconque de dégénérescence cellulaire ; ce n'est pas non plus un produit de sécrétion spéciale des cellules environnantes, car la substance centrale des corps d'Hassal n'est pas homogène, et l'on ne peut remarquer aucun des stades initiaux de ce processus.

Il reste une hypothèse : voyons, s'il ne s'agit pas d'un produit de destruction diastasique des cellules englobées, par analogie avec ce qui se passe avec les lymphocytes à l'intérieur de la cellule épithéliale.

Fixons une parcelle de thymus à l'alcool absolu et menons toutes les opérations nécessaires pour l'obtention d'une coupe colorée, de manière à éviter à notre objet tout contact d'une solution aqueuse. Par suite de ce traitement anhydre, nous obtiendrons l'aspect déjà décrit du centre des corps d'Hassal avec sa division en trois couches, aspect que l'on voit aussi sur les préparations fixées par les fixateurs métalliques. Considérons maintenant une coupe traitée en tout de la même façon, excepté en ce qu'on l'a laissée pendant une heure dans de l'eau distillée : un corps d'Hassal analogue au premier nous montrera les mêmes couches

extérieures, cellules épithéliales englobantes et englobées, mais la cavité centrale sera vide, ou nous ne rencontrerons qu'une petite masse basophile entourée parfois d'un mince liseré acidophile.

Dans une pièce fixée simplement à la chaleur humide, les corps d'Hassal seront béants et ne contiendront qu'une petite boule basophile. Dans les pièces fixées par l'acétone fort et traitées par un procédé anhydre, les corps d'Hassal seront pleins, mais on les verra au contraire vides si on les a fixés par l'acétone additionné d'eau. Après l'acide acétique ou l'acide nitrique à 10 p. 100, le corps d'Hassal sera également vide et la petite masse centrale sera acidophile dans ce dernier cas. Elle devient également acidophile si l'on traite les coupes, fixées à l'alcool ou à l'acétone fort, par une solution de carbonate de soude à 2 p. 100. De même, les corps d'Hassal fixés par l'alcool seront vides après un séjour des coupes dans le chlorure de sodium à 5 p. 100.

Les réactions du contenu des corps d'Hassal sont résumées et comparées aux réactions générales de solubilité de quelques substances albuminoïdes dans le tableau suivant :

MODE DE FIXATION	ÉTAT DU CONTENU DES C. D'HASSAL	PROTÉOSES	ÉTAT DE LA PARTIE CENTRALE DU CONTENU DES C. D'H.	NUCLÉO- ALBUMINES
Eau à 100°.....	Périphérie disparue.	Dissoutes.	Conservée et basophile.	Précipitées.
Alcool absolu. Traitement anhydre.....	Conservé entier.	Précipitées.	"	"
Alcool absolu. Traitement à l'eau distillée ou salée à 5 p. 100.....	Périphérie disparue.	Dissoutes.	"	"
Alcool absolu. Traitement par une solution de carbonate de soude à 2 p. 100.....	"	"	Conservée mais acidophile.	Dissoutes.
Acétone anhydre.....	Conservé entier.	Précipitées.	Conservée et basophile.	Précipitées.
Acide chromique à 1 p. 100..	Périphérie en partie disparue.	Albumoses précipitées.	"	"
Acide acétique à 10 p. 100...	Périphérie disparue.	Dissoutes.	"	"
Acide nitrique à 10 p. 100....	"	"	Conservée mais acidophile.	Dissoutes.
Sublimé sol. aqu. sat.....	Conservé entier.	Précipitées.	Conservée et basophile.	Précipitées.
Osmium à 1 p. 100.....	"	"	"	"

(Il est bien entendu qu'il s'agit de réactions générales de la plupart des protéoses et nucléoalbumines, la microchimie ne permettant pas de préciser s'il s'agit de peptones, albumoses, acid-albumines, etc.)

Etant donné la concordance de ces réactions jusqu'aux détails, l'aspect morphologique du contenu des corps d'Hassal, leur origine, — suite de

l'englobement des cellules épithéliales par leurs sœurs, — je me crois autorisé de considérer ce contenu comme étant le résultat d'une hydrolyse des cellules englobées. Les albuminoïdes du protoplasma de l'élément englobé sont peu à peu réduits à l'état soluble et forment, quand ils sont coagulés par les réactifs qui précipitent les protéoses, les filaments et les granulations de la couche externe. La couche interne est composée de plasma en voie de protéolyse et la substance du centre même est probablement de nature nucléinique, d'après ses réactions colorantes et sa solubilité.

Il nous faut donc concevoir l'action spécifique des cellules épithéliales du thymus sur les corps qui entrent en contact avec elles — que cela soit des lymphocytes englobés ou des cellules épithéliales entourées du syncytium — comme action digestive, destruction par protéolyse.

Etudions maintenant les granulations que l'on trouve dans les cellules épithéliales. Nous noterons qu'elles n'ont rien de commun avec le contenu des corps d'Hassal et que l'on ne peut nullement les envisager comme des produits de dégénérescence cellulaire, d'autre côté. Nous savons déjà que le noyau de la cellule à grains conserve son aspect normal jusqu'à l'expulsion de ceux-ci ; ce ne sont donc pas des produits de sa désagrégation, comme on l'a dit.

On a pensé que certaines granulations, qui se rencontrent aussi dans les cellules des corps d'Hassal, sont soit de l'éleidine ou de la *kératohyaline*. Nous pouvons éliminer de prime abord l'hypothèse concernant l'éleidine, car celle-ci se colore par l'osmium, par la Nigrosine, par l'Orcéine et ne prend pas l'Hématoxyline, toutes réactions opposées de celles des grains épithéliaux. Les gouttelettes de graisse que l'on rencontre parfois dans les corps d'Hassal ne présentent pas la morphologie de l'éleidine, puisqu'elles n'ont jamais de formes irrégulières de taches et de rubans, comme celle-ci (BUZZI). Notons qu'à JOLLY et LEVIN, également, ces granulations n'ont pas donné les réactions de l'éleidine. Ces gouttelettes de graisse sont jaunâtres dans les préparations fixées par les liquides chromiques, ce qui n'a pas lieu pour l'éleidine. Enfin, cette dernière est conservée dans les préparations fixées simplement à l'alcool et inclus par le procédé ordinaire, tandis que les gouttes de graisse des corps d'Hassal disparaissent avec ce procédé.

Les granulations de *kératohyaline* n'apparaissent pas dans les mailles d'un réticulum comme celles de l'épithélium thymique, et sont beaucoup plus fines ; elles présentent d'ailleurs une métachromasie nette avec le

Violet de Crésyl, la Thionine, le Bleu de Toluidine. Elles sont nettement basophiles, prennent le Carmin, la Safranine, l'Hématoxyline de Delafield. Ni la potasse, 1 à 5 p. 100, ni l'ammoniaque, ni l'acide acétique ne les dissolvent (WALDEIER), tandis que les granulations de l'épithélium thymique sont dissoutes par les liquides alcalins et détruites par l'acide acétique ; elles ne se colorent que faiblement par les colorants basiques d'aniline et ne présentent aucune métachromasie. L'Hématoxyline au Fer, qui n'est pas un colorant basique proprement dit, les colore en gris foncé, non en noir comme la kératohyaline, mais l'Hématoxyline ordinaire n'a pas de prise sur elles, le Carmin boraté non plus.

Il nous faut enfin étudier si nos granulations ne sont pas du mucus ou du mucigène. Nous avons déjà constaté qu'une propriété très générale du mucus, la métachromasie, leur manque. Ni avec le Bleu de Toluidine, ni avec le polychrome d'Unna, ni avec la Thionine (fixation et mordantage au sublimé, observation à la lumière artificielle), on ne voit de teinte rouge dans les granulations disposées dans les mailles de l'épithélium. La Safranine, après le Flemming, ne donne pas de métachromasie non plus. Le mucicarmin et la muchaématéine de MAYER, auxquels on peut reprocher plutôt de colorer trop de choses que de ne pas mettre en évidence les moindres parcelles de mucus et de mucigène, donnent des résultats négatifs avec nos grains.

Les granulations de mucus ou mucigène, d'après LANGLEY, prennent des formes irrégulières et par l'alcool fort et par l'acide osmique. Les grains de l'épithélium thymique sont régulièrement globuleux après l'alcool absolu et la solution d'osmium à 1 p. 100, tandis que les grains des cellules muqueuses que l'on rencontre dans le thymus sont ratatinés et unis par des filaments, le tout nettement métachromatique avec les colorants cités plus haut.

Voyons, enfin, la seule réaction microchimique un peu générale des mucines et comparons-la avec ce que nous savons des granulations épithéliales : l'acide acétique précipite et conserve les mucines ; il détruit au contraire et fait complètement disparaître les grains de l'épithélium. Ajoutons que l'acide picrique qui est considéré comme un bon fixateur du mucus et de ses avant-stades, est au contraire un fixateur détestable pour nos granulations, aussi bien que celui de BOUIN où à l'action de l'acide picrique se surajoute l'action de l'acide acétique.

Il suffit donc de fixer une parcelle de thymus à l'alcool acétique et de la traiter ensuite par l'osmium pour constater que les grains de l'épi-

thélium ne sont ni de la graisse, ni de l'éleidine (qui seraient conservées et noircies par l'osmium), ni de la kératohyaline (qui serait aussi conservée et se colorerait alors par les couleurs basiques, ni de la mucine (qui serait conservée également et montrerait des grains irréguliers et métachromatiques) : en effet, par cette fixation nos granulations ne seront pas visibles, car elles sont détruites.

Cette sensibilité à l'acide acétique les apparente aux granulations des glandes salivaires séreuses (METZNER, LAGUESSE), mais les approche également des grains que l'on observe dans les éléments cellulaires qui subissent la tuméfaction trouble, comme par exemple les cellules du testicule. Cependant, la morphologie et la colorabilité de ces derniers grains est toute autre : ils se fusionnent, sont disposés irrégulièrement et se colorent d'une manière inégale ; tout ceci les différencie nettement des grains de sécrétion de la cellule épithéliale du thymus.

§ 16. — LES FORMES D'ACTIVITÉ DU RÉTICULUM CONNECTIF

Nous avons déjà souligné suffisamment la naissance autochtone des lymphocytes, naissance due à la prolifération du réticulum adénoïde qui se poursuit également chez l'adulte. Ce réticulum exerce pourtant encore un mode d'activité qui, lui non plus, ne présente rien qui puisse caractériser exclusivement le thymus. Je veux parler de la phagocytose des débris cellulaires de la part des éléments connectifs de l'organe. Il est impossible pour l'observateur attentif de confondre ce phénomène avec l'englobement épithélial. Dans ce dernier cas il s'agit de l'englobement de cellules entières, morphologiquement parfaites, et le nombre de ces cellules englobées est limité le plus souvent à une seule cellule. Il se forme une vacuole volumineuse et une série de modifications spéciales de structure fine caractérise suffisamment ce processus.

Les choses se passent autrement quand il s'agit de la phagocytose connective. Elle s'exerce aux dépens des débris cellulaires des lymphocytes pycnotiques — qui dans certaines conditions biologiques apparaissent en grand nombre dans le thymus. C'est également en grand nombre qu'ils sont phagocytés par une seule et même cellule du réticulum, qui ne forme pas de vacuoles volumineuses et persistantes autour de chaque débris. Par contre, ces derniers passent par une série complète de modifications ; la phagocytose débute quand la cellule connective est encore sessile ou même fixée par plusieurs prolongements. On voit que les débris cellu-

lares qui se trouvent dans ses environs remplissent peu à peu son plasma de manière à le bourrer d'inclusions basophiles. La pénétration de ces débris à l'intérieur de la cellule connective est, comme on le conçoit, le résultat d'une activité phagocytaire de la part de cette dernière. Cette activité se manifeste même *in vitro* et j'ai pu suivre sur des dissociations la phagocytose d'un fragment cellulaire accolé à une cellule du réticulum connectif du thymus, suffisamment caractérisée par son noyau fusiforme et ses longs et fins prolongements. Quand la cellule est bourrée de débris, elle se libère de ses connexions, soit que ses prolongements se rétractent, soit que le plasma s'isole des parties fibrillaires; la cellule remplie d'inclusions devient libre; on en trouve dans les coupes qui sont encore unies par un fin prolongement aux cellules sœurs. Isolée, la cellule acquiert une forme arrondie, mais conserve quelque temps un noyau allongé, puis celui-ci s'arrondit aussi et devient pareil à un noyau lymphoïde. Pourtant, le plasma n'est pas basophile et se colore en rose franc par le T-E-N, entre les inclusions qui sont intensément bleues. Nous assisterons maintenant à une série de transformations de l'affinité de ces dernières.

Peu à peu, de basophiles et foncées, elles deviennent neutrophiles avec une tendance de plus en plus prononcée de prendre la teinte verte avec le T-E-N, ce qui est dû à une « naphtolophilie » particulière. Cette naphtolophilie se voit aussi bien sur des pièces et frottis à l'alcool ou à la chaleur humide, que sur ceux qui ont passé par les liquides chromiques. Ces derniers liquides donnent parfois une teinte jaunâtre aux inclusions des phagocytes conjonctifs, ce qui a pu donner lieu à la confusion faite par certains auteurs qui ont parlé d'éléments à grains chromaffines dans le thymus. On voit au stade suivant la cellule remplie de naphtolophiles exclusivement. De temps en temps, on rencontre une cellule dont les inclusions présentent des teintes intermédiaires entre le bleu foncé des lymphocytes pycnotiques et le vert de leur modification naphtolophile. Bientôt commence à apparaître une nouvelle modification : le plasma creusé d'inclusions devient peu à peu légèrement métachromatique, les inclusions naphtolophiles volumineuses commencent à fondre et parallèlement apparaissent, d'abord à la périphérie de la cellule, des grains métachromatiques. Ils deviennent nombreux et finissent par remplir la cellule au sein de laquelle reste encore parfois en témoin quelque inclusion naphtolophile. Durant toute cette série de modifications, le noyau n'a pas changé d'aspect.

Les affinités de la cellule constituée avec la mastzelle sont trop frap-

pantes pour qu'on hésite à croire à la naissance histiogène de mastzellen thymiques.

Remarquons que le nombre de mastzellen que l'on trouve dans les environs du thymus est énorme, surtout dans les organes où l'on observe en même temps la phagocytose connective et des lymphocytes pycnotiques. Ceci se voit bien dans les préparations étalées et ne frappe pas tant dans les coupes, car dans ces dernières on n'arrive à voir à la fois que les quelques mastzellen de la périphérie d'une tranche donnée.

Il nous reste à étudier quelques caractères histochimiques saillants de cette lignée évolutive qui, aux dépens de phagocytes connectifs à inclusions, aboutit à la formation de mastzellen histiogènes : Les corps tingibles basophiles présentent l'insolubilité habituelle des noyaux cellulaires, mais sont digérés par une application prolongée de pancréatine, tandis que les grains naphtolophiles se caractérisent par une résistance et une inattaquabilité vraiment remarquable --- ni les acides bouillants, ni les alcalis, ni la digestion pancréatique poussée à tel point qu'il ne reste de la coupe que des fibres conjonctives elles-mêmes déjà attaquées, ne peuvent solubiliser les granulations naphtolophiles (fig. 30 pl. IV). Il serait possible que nous ayons ici affaire à une véritable nucléine. Les premières granulations métachromatiques qui apparaissent dans notre cellule sont peu ou pas du tout solubles dans l'eau distillée (après fixation), mais bientôt tous les grains métachromatiques offrent la solubilité caractéristique des vraies mastzellen.

Je m'en voudrais de ne pas mettre en parallèle ces faits avec les observations sur la destruction des noyaux des tissus effectuée par les ferments injectés (GERBER et SALKIND) ; ce sont ici les mêmes phénomènes de pycnose, d'amphophilie et de métachromasie, qui semblent être l'expression optique du processus chimique de dédoublement progressif des composés nucléiniques.

Encore une forme d'activité connective se voit avec une grande netteté dans le thymus du chien. C'est la formation de fibrilles connectives épaisses qui pénètrent l'organe et qui en transforment absolument l'aspect chez les individus âgés. C'est également à la fonction connective que doit être rapportée la vasoformation très variable avec l'âge et l'état physiologique de l'individu.

La formation de granulocytes dans le thymus est également due à la modification spéciale que subit le plasma de certaines cellules lymphoïdes en se remplissant de grains éosinophiles. Le nombre des cellules de cette

catégorie n'est grand que dans le thymus présentant un état spécial d'évolution. Leur fonction semble être la destruction d'éléments épithéliaux qui se sont transformés en « cellules foncées ».

Nous avons passé en revue la presque totalité des cellules et des formations qui se rencontrent dans le thymus du chien et du chat ; nous avons suivi les transformations physiologiques d'ordre normal qu'ils subissent, nous les observerons au chapitre suivant dans les conditions modifiées par l'expérimentation.

Notons ici que l'on peut exprimer simplement l'état d'activité d'un thymus donné en employant la « formule thymique » (pour la technique de son établissement V. SALKIND, 1913).

On pourrait écrire cette formule thymique de la manière suivante :

$$\frac{(Lm^{(2)} + L + l + Cp + Ac + Ed)}{(Em^{(2)} + Ei + E + lpy + Ci + nph + mzl)} = \frac{L}{E}$$

où seraient :

$Lm^{(2)}$, les lymphocytes en mitose, que l'on devrait, vu leur importance, prendre en nombre multiplié par lui-même ;

L , les grands lymphocytes ;

l , les petits lymphocytes ;

Cp , cellules à prolongements connectifs du réticulum adénoïde ;

Ac , les granulocytes acidophiles ;

Ed , les cellules épithéliales foncées, en dégradation ;

$Em^{(2)}$, cellules épithéliales en mitose, également prises au nombre carré ;

Ei , cellule épithéliale avec inclusion englobée ;

E , les cellules du syncytium épithélial ;

lpy , les lymphocytes en pycnose ;

Ci , phagocyte conjonctif à inclusions ;

nph et mzl , les cellules à grains naphtholophiles et à granulations métachromatiques (mastzellen).

La fraction $\frac{L}{E}$ exprimera alors la relation entre le chiffre des éléments caractérisant l'évolution *lymphoïdique* (numérateur) et le nombre des éléments symptomatiques pour le processus de la *délymphoïdisation* (dénumérateur).

CHAP. V. — Histophysiologie expérimentale

§ 17. — LES VARIATIONS DE LA FONCTION ÉPITHÉLIALE SOUS L'INFLUENCE DE L'ABONDANCE OU DE LA PÉNURIE DE NOURRITURE.

EXP. 1. — Prenons trois jeunes chiens de la même portée, au moment où ils cessent de téter, c'est-à-dire à l'âge de six semaines ; mettons-en un au régime normal de 150 cc. de lait et de 20 gr. de pain par jour, l'autre au régime double, et le troisième au régime diminué de moitié. Le chien normal se comporte très bien avec la dose citée ; le chien suralimenté accepte facilement son repas augmenté, a un peu de diarrhée le deuxième et le troisième jour, puis tout rentre dans l'ordre ; le chien inanitié ne maigrit pas beaucoup, mais cherche continuellement de la nourriture, ce qui fait qu'on est obligé de le surveiller de près pour éviter qu'il n'avale des substances indigestes telles que terre, crottin, etc.

Les animaux sont sacrifiés au bout d'une semaine et leur thymus fixé au Flemming et au Zenker. Le thymus est volumineux chez le chien normal et chez le suralimenté, beaucoup plus petit chez l'inanitié. Sur les coupes provenant du chien normal, on voit l'image habituelle du thymus canin de cet âge. Sa formule est $\frac{68}{11} = \frac{L}{E}$, son épithélium montre quelques stades de sécrétion, il y a des corps d'Hassal peu nombreux.

Le thymus du chien inanitié est autrement caractéristique : l'organe est manifestement « involué » — les follicules possèdent une substance centrale volumineuse et claire, la bordure périphérique à lymphocytes est réduite à une mince zone, les vaisseaux sont multipliés, surtout dans la substance centrale. Les images de phagocytose connective sont extrêmement nombreuses, des mastzellen remplissent les travées ; on trouve en même temps de multiples naphtolophiles. Les mitoses ne se rencontrent que très rarement et que dans la zone externe. La formule est $\frac{42}{137} = \frac{L}{E}$.

L'étude de la structure fine de l'épithélium indique une exagération certaine de son activité : certaines cellules épithéliales sont pleines de mitochondries en bâtonnets, en spirilles, en spermatozoïdes. D'autres présentent des stades d'élaboration de secret — vacuole à lamelles, grains. En même temps le nombre des corps d'Hassal est près du triple sur une surface donnée de coupe par comparaison avec le chien normal. Pas de formations concentriques, pas de mucus, très peu de cavités à cils.

Le chien suralimenté donne une « belle » préparation de thymus : les follicules sont arrondis, gonflés, pour ainsi dire, par le nombre immense des lymphocytes qui les remplissent de manière à empiéter largement sur la substance centrale. Les vaisseaux ne diffèrent pas de ceux du chien normal ; on trouve des acidophiles, des plasmazellen, des multiples mitoses conjonctives et lymphocytaires, mais, comme toujours, peu de mitoses épithéliales. Formule thymique : $\frac{L}{E} = \frac{79}{21}$. A l'immersion on cherche longtemps avant de trouver une cellule épithéliale caractéristique. Leur aspect est changé, le noyau est plus petit, plus foncé (le suc nucléaire — si clair d'ordinaire — prend ici la couleur basique) le plasma ne contient que quelques mitochondries en grains ; une ou deux images de sécrétion dans la totalité de la coupe, comprenant une dizaine de follicules. La phagocytose conjonctive est nulle, il n'y a pas d'images d'englobement épithélial, pas de corps d'Hassal, mais des cystes ciliés, des cellules muqueuses.

En résumé, le thymus du chien inanitié possède un épithélium fonctionnel, un réticulum conjonctif en phagocytose, ses lymphocytes sont en diminution et destruction. Le thymus du chien suralimenté est un organe à épithélium inactif, à réticulum conjonctif proliférant, donnant naissance à de nombreux lymphocytes qui s'y multiplient activement.

EXP. II. — Répétons l'expérience avec des chiens plus âgés, de trois mois d'âge ; cette fois, laissant en liberté le chien au régime normal, donnant de la nourriture jusqu'à refus au chien suralimenté, soumettant au jeûne absolu le troisième chien. Il supporte le jeûne pendant 10 jours ayant de la boisson (eau) à volonté. On obtient les résultats suivants : chez le chien normal rien de particulier à signaler. Le chien inanitié ne possède, pour ainsi dire, pas de thymus, sa place est occupée par du tissu cellulaire aérifère, presque privé de graisse, dans lequel on retrouve des vestiges thymiques sous forme d'îlots isolés, mais néanmoins très vascularisés et parcourus par de fortes fibrilles conjonctives qui en modifient sensiblement l'aspect. Des lymphocytes rares et espacés se trouvent entre les mailles de la trame thymique ; il y a quelques mastzellen dans les travées de la périphérie, mais on cherche vainement des naphthophiles. L'épithélium central est envahi par la sclérose conjonctive, il n'y a pas d'images de sécrétion, les corps d'Hassal sont en pleine désagrégation et entourés eux aussi d'épaisses formations connectives. Il n'y a pas du tout de mitoses, mais de nombreux lymphocytes pycnotiques.

Le chien suralimenté de cette expérience ressemble au chien suralimenté de l'expérience précédente ; même aspect du thymus, sauf que le dépôt de graisse dans les environs de l'organe est plus volumineux, simulant même une division en lobes, mais il n'y a pas de dépôt de graisse dans le thymus même.

Exp. III. — Varions l'expérience de la manière suivante : cinq jeunes chiens de la même portée de près de trois mois d'âge sont divisés en deux lots : dans le premier, un chien est suralimenté, un autre sert de contrôle ; dans le second lot, tous les trois chiens sont inanitiés progressivement, en diminuant journallement leur ration d'un dixième. Ces trois derniers chiens sont autopsiés de quatre jours en quatre jours. Le premier chien de ce lot (quatre jours d'inanition progressive) ne présente que peu d'intérêt, la différence avec le thymus du chien de contrôle porte surtout sur la vascularisation plus forte du thymus, dont le volume est légèrement diminué. Les images de sécrétion ne sont pas de beaucoup plus nombreuses que chez le contrôle. Faible commencement de délymphoïdisation avec naphtholophiles, mastzellen, mais aussi quelques acidophiles. Des cystes ciliés, des corps d'Hassal en nombre habituel, pas de cellules muqueuses. Le second chien (huit jours d'inanition progressive) possède un thymus dont la délymphoïdisation est déjà beaucoup plus marquée. On rencontre des lymphocytes pycnotiques en masse et un grand nombre de mastzellen, de nombreuses images d'englobement épithélial. La sécrétion semble également être en pleine activité, car les cellules à loges polyédriques sont extrêmement nombreuses. La formule thymique de ce chien est

$$\frac{L}{E} = \frac{56}{92}$$

Le troisième chien (douze jours d'inanition dont deux de jeûne complet) présente un stade précieux pour l'interprétation du chien inanitié de l'expérience précédente ; en effet, son thymus est en train d'être envahi par le connectif, l'épithélium est près de l'épuisement. Les travées conjonctives s'épaississent et tendent à dissocier l'organe qui est déjà fortement vascularisé, et par là même s'offre en proie au tissu conjonctif entourant les vaisseaux béants. Les images de sécrétion se font rares, il y en a encore, pourtant, ainsi que des corps d'Hassal pluricellulaires et volumineux. On assiste à la formation de cystes ciliés aux dépens de ces dernières formations (fig. 17, pl. III). Il y a déjà peu de lymphocytes et parmi ceux qui restent, près de la moitié sont plus ou moins pycnotiques. A remarquer, que la zone où il y a encore le plus de lympho-

cytes est la zone intermédiaire entre la « moelle » et « l'écorce », ce qui donne un aspect spécial au thymus vu au faible grossissement.

Je me contenterai de citer ces trois expériences, d'autres m'ayant donné des résultats absolument superposables, sauf les essais d'inanition chez les chiens adultes, sur lesquels nous reviendrons plus tard. Essayons donc de tirer une conclusion des observations précédentes : chez le jeune chien une diminution de la ration journalière normale provoque un changement de volume et de la structure interne du thymus ; une augmentation de la ration provoque également un changement, mais de signe opposé.

Dans le premier cas, le nombre des lymphocytes de l'organe diminue ; dans le second, il augmente ; dans le premier cas, la structure fine de l'épithélium subit un changement que j'interprète comme l'expression d'un acte de sécrétion. Dans le second cas, l'épithélium subit également un changement, mais d'une nature autre : il se transforme en « cellules foncées », inactives.

Les autres éléments du thymus canin se comportent également d'une manière différente dans le cas d'inanition et de suralimentation : Dans le premier cas, le tissu conjonctif commence par exercer une fonction phagocytaire active sur les lymphocytes détruits ou en train de l'être ; ce tissu donne lieu à la formation dans l'intérieur du follicule d'épaisses fibrilles connectives et dans les travées — en les élargissant — à la dissociation de l'organe ; dans le second cas, celui de la suralimentation, ce tissu conjonctif donne naissance à de jeunes cellules qui se transforment en lymphocytes.

Il est donc permis de considérer l'action de la ration alimentaire diminuée comme action excitante en ce qui concerne l'activité sécrétoire de l'épithélium, action déprimante en ce qui concerne la lymphocyto-genèse ; en même temps, la diminution de ration correspond à l'exaltation de la faculté phagocytaire de l'élément conjonctif et — poussée à ses limites — provoque la sclérose de l'organe.

Faut-il essayer d'établir des relations de cause à effet entre ces divers phénomènes se rencontrant dans le même organe sous l'influence du même agent — le jeûne ?

La constatation de la simultanéité régulièrement répétée d'une série de phénomènes nous suffit pour les considérer comme enchaînés les uns aux autres par les liens de la nécessité. Toute autre est la question, lequel de ces phénomènes est à considérer comme primordial, comme

constituant la raison suffisante de l'existence des autres. Ici, forcément entre en jeu l'évaluation subjective, qui peut pourtant rester scientifique à condition de ne baser que sur les faits du même ordre expérimental.

Nous essayerons d'élucider ces relations par une série d'expériences *in vivo* et *in vitro*.

§ 18. — VARIATION DE LA FONCTION ÉPITHÉLIALE SOUS L'INFLUENCE DE LA PILOCARPINE

EXP. IV. — Injectons à un chien nouveau-né 0,02 centigr. de chlorhydrate de pilocarpine sous la peau de la cuisse ; s'ensuivront les phénomènes classiques de la salivation, larmoiement, sudation. Prélevons son thymus au bout d'une demi-heure, fixons au Flemming et Zenker, débitons-le en coupes après inclusion à l'acétone-éther. Comparons les images obtenues à ceux du thymus des deux de ses frères normaux. Au faible grossissement, nous ne verrons aucune différence entre les trois cas, mais à l'immersion on constate chez l'animal injecté, que les cellules épithéliales du centre des follicules présentent plus souvent les images de sécrétion. Remarquons qu'il n'y a que peu de lymphocytes pycnotiques dans ce thymus et que les corps d'Hassal se présentent à peu près en même nombre et sous le même aspect dans les trois cas.

EXP. V. — Répétons l'expérience avec la même dose chez deux chiens plus âgés — de trois à quatre jours. Prélevons le thymus chez l'un au bout d'une demi-heure, chez l'autre au bout d'une heure et demie. Un troisième chien servira de contrôle. Le résultat obtenu chez le chien ayant survécu une demi-heure n'est guère plus caractéristique que dans l'expérience précédente ; ce n'est donc pas au trop jeune âge qu'est imputable la non excitabilité relative de l'organe. En effet, le chien qui a survécu une heure et demie indique nettement que les modifications du thymus sous l'influence de la pilocarpine exigent du temps : ici, nous trouvons de multiples et nettes images de sécrétion en même temps que des lymphocytes en pycnose au milieu du follicule ; il y a également des signes de phagocytose conjonctive dans la périphérie.

EXP. VI. — Injectons maintenant à des jeunes chiens de quelques jours d'âge des doses successivement augmentées de pilocarpine. Le résultat obtenu ne sera pas plus accentué avec la dose trois fois plus forte qu'avec la dose déjà employée. Disons dès maintenant qu'avec la pilocarpine on constate toujours la présence d'un nombre assez grand de lym-

phocytes pycnotiques, mais jamais on n'arrive à une délymphoïdisation thymique accentuée, telle qu'elle est produite par le jeûne. Si l'on augmente la dose, on arrive à toucher une limite au-dessus de laquelle l'alcaloïde est inactif :

Exp. VII. — Un jeune chien d'une semaine, pesant 600 gr. reçoit un décigramme de chlorhydrate de pilocarpine ; les phénomènes habituels deviennent tumultueux et l'animal meurt au bout d'une heure par asphyxie produite par la masse de mucus bronchique. Le thymus traité de manière habituelle paraît absolument normal, peut-être un peu plus vascularisé que de coutume ; aucune augmentation d'images de sécrétion, pas de pycnoses.

D'autres expériences de ce type m'ont montré que la limite qui ne doit pas être dépassée pour voir se produire une action dans le thymus, est de 0,1 décigramme par kilo de poids de jeune chien¹. Ces expériences, avec une dose trop forte, sont intéressantes à deux points de vue :

1^o Ces expériences prouvent que les éléments sécréteurs du thymus réagissent à la pilocarpine de la même manière que d'autres éléments sécréteurs de l'organisme : une dose trop élevée amène à la place d'excitation des terminaisons nerveuses leur paralysie ; 2^o elles montrent, que l'interprétation qui voudrait voir dans les images que j'ai décrites, des signes de simple dégénérescence épithéliale — dégénérescence accélérée par l'action toxique de l'alcaloïde — est mise en faute par l'observation, que les doses fortes, donc plus toxiques, n'occasionnent au contraire aucune « dégénérescence », et ceci après un laps de temps largement suffisant pour la manifestation de leurs effets : la dose limite pour le thymus n'étant pas nécessairement une dose mortelle pour l'animal.

Une autre conclusion découle de ces expériences — sans parler de la principale : la preuve expérimentale de la fonction sécrétoire de l'épithélium thymique — c'est l'indication du mode de fonctionnement de celui-ci : pour agir par suite d'une injection de pilocarpine, ce fonctionnement est sous la dépendance du système nerveux.

§ 19. — ACTION D'EXTRAIT THYMIQUE IN VITRO SUR LES ÉMULSIONS CELLULAIRES

En présence des résultats que nous ont donnés les expériences précédentes, il devient intéressant de pénétrer plus en avant dans l'étude du

1. La dose peut être un peu plus élevée pour le chat, mais ne doit pas dépasser 0,15 cent. par kilo.

mécanisme de l'action réciproque des éléments thymiques. de manière à se rendre compte de ce qui est dû à chacun d'eux.

Dans ce but un extrait thymique I est préparé de la manière suivante : la moitié d'un thymus de jeune chien est dilacérée dans quelques centimètres cubes d'une solution de NaCl à 0, 8 p. 100 à 38 degrés. Le liquide devenu opalescent est filtré à travers de la gaze, trituré avec du sable et libéré d'éléments en suspension soit par décantation, soit par filtration, jusqu'à ce que l'observation microscopique n'y montre aucun élément cellulaire.

Un extrait II est préparé avec la seconde moitié du thymus par trituration immédiate, soit avec du sable fin, soit avec de l'émeri, et libéré ensuite d'éléments en suspension.

Une émulsion cellulaire A est préparée en dissociant le pancréas-aselli du même chien dans du NaCl à 0,8 p. 100. Une autre, — B, par dissociation de ses ganglions lymphatiques inguinaux. Du sang prélevé par section de l'artère caudale du chien vivant est conservé incoagulé soit par addition de 0,5 p. 100 de citrate de soude, soit grâce au récipient paraffiné où il est introduit directement en sortant du vaisseau. L'observation microscopique indique la composition presque exclusivement lymphocytaire des émulsions A et B.

EXP. VIII. — On additionne dans un récipient paraffiné 2 cc. de la suspension cellulaire A par 2 cc. de l'extrait thymique I et on laisse une heure à l'étuve à 38 degrés ; au bout de ce temps, le mélange est agité, une goutte de volume connu prélevée à l'aide d'une pipette graduée et observée *in vivo*, l'autre fixée et colorée entre lame et lamelle par le T-E-N. Le microscope montre un nombre de lymphocytes deux fois moindre que dans A (par suite de la dilution). Les éléments cellulaires ont un aspect normal. plusieurs sont modérément mobiles dans la préparation observée *in vivo*. Dans la préparation colorée, 86 lymphocytes présentent un noyau à chromatine distincte, 10 sont pycnotiques.

On répète l'expérience précédente, mais en remplaçant la suspension A par la suspension B. L'aspect *in vivo* est pareil ; à la coloration, 63 lymphocytes ont une chromatine nette, 7 sont pycnotiques.

EXP. IX. — La suspension cellulaire A est additionnée à parties égales d'extrait thymique II. Après une heure d'étuve, une goutte *in vivo* ne montre pas d'éléments mobiles ; coloré, elle donne 50 lymphocytes pycnotiques et 22 normaux.

La suspension cellulaire B donne dans les mêmes conditions 44 lymphocytes pycnotiques et 13 normaux.

EXP. X. — Du sang citraté est additionné d'extrait thymique I ; après une heure d'étuve une préparation montre les globules rouges intacts, les globules blancs ne présentant rien de particulier.

Le sang citraté est additionné d'extrait thymique II : les globules rouges sont toujours intacts, parmi les granulocytes il n'y en a que peu à structure nucléaire anormale, mais un grand nombre de lymphocytes sont pycnotiques.

EXP. XI. — 5 cc. de sang en récipient paraffiné sont additionnés de 1 cc. d'extrait A. La coagulation est complète au bout de 1 heure 20.

Du sang en récipient paraffiné est additionné dans les mêmes conditions d'extrait II ; la coagulation est parfaite au bout de 1 heure 10.

Exp. de contrôle :

EXP. XII. — L'émulsion cellulaire A est additionnée de 2 cc. de liqueur physiologique. Au bout d'une heure d'étuve, quelques lymphocytes sont mobiles ; colorés, 70 normaux ; 12 sont pycnotiques.

2 cc. d'émulsion B sont dilués dans 2 cc. d'eau physiologique : 66 lymphocytes sont normaux, 10 pycnotiques.

Le sang en récipient paraffiné est additionné en proportion de 5 : 1. d'eau physiologique. Il se prend au bout de 1 heure et demie.

EXP. XIII. — L'extrait thymique I est soumis à l'ébullition, refroidi à 38 degrés ; il est ajouté à l'émulsion A (2 cc. + 2 cc.). Résultat : 81 (ou 82) lymphocytes normaux, 15 (16) sont pycnotiques.

L'extrait thymique II est soumis à l'ébullition ; à 38° il est ajouté à l'émulsion A. (2 cc. + 2 cc.). La numération donne : 8 pycnotiques et 64 lymphocytes normaux.

Avec les extraits I et II chauffés à 100° et ajoutés à l'émulsion B on obtient 10 pycnotiques et 60 normaux ; 13 pycnotiques et 62 normaux.

L'enseignement de cette série d'expériences qui, répétée avec de petites variantes, m'a donné à plusieurs reprises des chiffres analogues, est, je crois, le suivant :

L'extrait thymique I préparé par dissociation simple du thymus contient principalement des lymphocytes, les éléments sessiles n'étant presque pas lésés ou détachés par ce procédé. Trituré et filtré, cet extrait ne contient plus de cellules qui fausseraient le dénombrement ultérieur, mais leurs principes actifs ont passé dans le liquide. La filtration qui pour-

rait retenir les substances à poids moléculaire élevé, n'est pas une cause d'erreur, puisque II est filtré également et d'ailleurs je me suis servi avec le même résultat d'extraits privés d'éléments cellulaires par décantation.

L'extrait thymique II trituré tel quel contient la totalité des substances actives du thymus, c'est-à-dire par opposition à l'extrait I il contient en plus les substances des éléments sessiles du syncytium épithélial et du réticulum connectif. Les émulsions A et B, qui — on le voit — se comportent sensiblement de la même manière, contiennent des lymphocytes vivants.

	EAU A 0,8 P. 100 NACL.		EXTRAITS NON CHAUFFÉS				EXTRAITS CHAUFFÉS A 100°			
					II				II	
	L. normaux	L. picnot.	L. normaux	L. picnot.	L. normaux	L. picnot.	L. normaux	L. picnot.	L. normaux	L. picnot.
Emulsion A	70	12	86	10	22	50	81	16	64	8
Emulsion B	66	10	63	7		44	60	10	62	13

(Une certaine diminution du chiffre absolu des lymphocytes avec l'extrait II peut être due à la dissolution totale d'un certain nombre parmi eux.)

Le résultat saillant de cette série d'expériences est donc le suivant : le thymus contient des substances destructives en particulier envers les lymphocytes de l'organisme ; ce sont les éléments sessiles du thymus auquel sont dues ces substances. Ces dernières sont thermolabiles et n'exercent aucune action appréciable sur la coagulation du sang.

Immédiatement se posent à l'esprit deux questions : cette destruction est-elle exercée seulement envers les lymphocytes étrangers au thymus ? Est-ce l'élément connectif ou l'élément épithélial qui joue un rôle dans leur élaboration ?

La première trouve une réponse négative dans l'expérience suivante :

EXP. XIV. — Un thymus de jeune chien est dissocié dans l'eau physiologique, les lambeaux thymiques sont retirés et triturés à part. Le produit de cette dernière opération privé d'éléments cellulaires est ajouté en proportions égales à l'émulsion obtenue — résultat de la dissociation — et qui contient, comme le montre le microscope, presque exclusivement des lymphocytes thymiques. Après deux heures d'étuve, cette émulsion

montre 42 pycnotiques et 32 lymphocytes normaux. L'émulsion thymique pure de contrôle montre 119 lymphocytes intacts et 20 pycnotiques.

Les lymphocytes propres du thymus sont donc détruits également par l'action des éléments sessiles.

La seconde question est plus complexe — il est, je crois, impossible de mettre exactement à part l'épithélium et le connectif thymique. On est donc obligé d'employer des voies indirectes : 1° on peut comparer le thymus avec les ganglions lymphatiques ou la rate, contenant également du tissu conjonctif réticulé et doué de propriétés phagocytaires, mais privés d'épithélium ; 2° on peut s'adresser à la variation physiologique du thymus sous l'influence du jeûne ou de la suralimentation, ce qui, comme on l'a vu, a une répercussion sur l'abondance relative et l'activité fonctionnelle de l'épithélium et du connectif.

Dans le premier ordre d'idées sont faites les expériences suivantes :

EXP. XV. — Une partie de rate de jeune chien est triturée, le liquide, fortement rosé, est privé d'éléments suspendus ; on le fait agir durant une heure à 38° sur une émulsion de pancréas-aselli.

Lymphocytes normaux 92,
— pycnotiques 29.

On fait agir la même trituration sur une émulsion de rate obtenue par dissociation. Pas de résultat probant étant donné la variété d'éléments et la présence d'un grand nombre de pycnotiques dans l'émulsion de contrôle.

On fait agir la même trituration sur une émulsion (épaisse) de lymphocytes thymiques.

Lymphocytes normaux 221,
— pycnotiques 58.

EXP. XVI. — Un ganglion inguinal est trituré en entier et on le fait agir sur la même émulsion de lymphocytes thymiques.

Lymphocytes normaux 245,
— pycnotiques 33.

Comme contrôle, une trituration thymique agissant sur l'émulsion de pancréas-aselli donne :

Lymphocytes normaux 56,
— pycnotiques 62.

Sur une émulsion riche en lymphocytes thymiques,

Lymphocytes normaux 81,
— pycnotiques 130.

Il est donc évident que, bien que la rate, notamment, soit douée d'un pouvoir destructif indéniable, celui-ci est nettement inférieur au pouvoir correspondant des triturations du thymus.

Exp. XVII. — Pour employer la seconde voie, j'ai soumis au jeûne absolu pendant 48 heures deux jeunes chiens de trois mois, deux autres un peu plus âgés ont été abondamment nourris durant ce laps de temps. Les triturations des thymus des deux premiers faites après dissociation m'ont donné en agissant sur une émulsion de leur propre pancréas-aselli les chiffres suivants :

- 1^{er} L. normaux 48
- L. pycnotiques 76
- 2^e L. normaux 51
- L. pycnotiques 85.

Après action sur le pancréas-aselli d'un des chien suralimenté (pour éviter l'objection d'une labilité spéciale des lymphocytes du thymus inanitié) — on obtient :

- 1^{er} L. normaux 36
- L. pycnotiques 63
- 2^e L. normaux 38
- L. pycnotiques 49.

C'est-à-dire au total 273 pycnotiques pour 173 normaux.

Exp. XVII. — Tandis qu'une trituration pareille des thymus des chiens suralimentés donne avec leur propre pancréas-aselli :

- 3^e L. normaux 42
- L. pycnotiques 58
- 4^e L. normaux 49
- L. pycnotiques 74.

En faisant agir cette trituration sur le pancréas-aselli des deux premiers chiens, on a

- 3^e L. normaux 50
- L. pycnotiques 72
- 4^e L. normaux 59
- L. pycnotiques 76.

C'est-à-dire en tout 280 pycnotiques contre 200 normaux.

En % %, le nombre de lymphocytes normaux étant pris pour 100, le thymus lymphoïdique donne 140 % de lymphocytes pycnotiques ; le thymus délymphoïdisé 158 %.

On voit donc que le thymus délymphoïdisé présente un pouvoir

destructif supérieur au thymus lymphoïdique. En comparant les chiffres obtenus dans ces dernières expériences et dans celles où l'on a fait agir les extraits de rate et de ganglion, je me crois autorisé d'attribuer le pouvoir destructif du thymus envers les lymphocytes principalement à son activité épithéliale.

Je rappellerai à ce propos que CONRADI, KUTSCHER et JONES ont constaté la présence d'une diastase protéolytique et nucléolytique dans le thymus, dont l'action destructive sur la substance nucléaire des globules rouges des oiseaux a été notée par ARAKI.

§ 20. — VARIATIONS DE LA FONCTION CONNECTIVE. GREFFE THYMIQUE

Délaissons pour le moment l'épithélium thymique et poursuivons l'étude expérimentale de l'activité de l'élément connectif.

Nous avons vu (§ 16) que ses cellules contiennent souvent de multiples inclusions, sont capables de se libérer de leurs attaches en devenant des phagocytes libres, transforment les éléments inclus en grains de variable affinité, pour devenir en dernier lieu de mastzellen périthymiques. Étudions l'action de quelques conditions expérimentales sur ces éléments.

Si l'on injecte dans le médiastin une poudre de carmin, on la retrouve dans les préparations de thymus, mais surtout dans les ganglions périthymiques. Le carmin d'ailleurs n'est pas une substance de choix pour cette sorte d'expériences, les conditions de sa solubilité étant indéterminables dans les milieux alcalins de l'organisme. J'ai préféré m'adresser au charbon pulvérisé qui permet toutes les fixations et qui, à condition de ne pas être confondu avec les précipités (évitables par un traitement approprié), présente toutes les garanties nécessaires. J'ai également employé le vermillon et le noir de seiche (lavé et bouilli) sans plus d'avantages.

Dans tous ces cas j'ai retrouvé dans le thymus une notable partie des substances injectées dans le médiastin. Ce sont évidemment les voies lymphatiques qui les apportent dans l'épaisseur de l'organe et j'ai déjà tiré profit d'une autre substance analogue, le carmin d'indigo, pour l'étude de ces voies (§ 4). Ici ce qui nous intéresse, c'est la manière de se comporter du connectif thymique envers ces substances. Je dis « du connectif », car en aucun cas je n'ai pu voir des grains de charbon, etc., dans l'intérieur des éléments épithéliaux, des corps d'Hassal, etc. Les lymphocytes thymiques non plus ne semblent pas être doués de propriétés pha-

gocytaires : s'il arrive d'en voir qui paraissent être porteurs de quelques poussières de charbon, une observation attentive aux forts grossissements permet de constater qu'il s'agit d'un accollement et non d'une phagocytose vraie. Au contraire, les cellules de la capsule, des travées grosses et fines, et les cellules du réticulum connectif intrafolliculaire se chargent indiscutablement de grandes quantités de charbon qui remplit leur plasma. Quel est leur sort ultérieur ? Ainsi que dans les cas physiologiques des cellules à inclusions, elles se détachent de leur support réticulaire et — activement ou emportées par le courant lymphatique — quittent le follicule, le thymus ensuite ; on les retrouve dans la paroi de l'intestin grêle des animaux injectés.

EXP. XIX. — Un jeune chien à la mamelle qui recevait journellement pendant dix jours une seringue de Pravaz de suspension de charbon dans le médiastin en a conservé une notable partie dans le connectif thymique, les ganglions périthymiques, cervicaux et bronchiques. Ses excréments contenaient du charbon et une coupe de l'iléon en montrait la présence à l'intérieur des plaques de Peyer et dans les cellules migratrices de la couche sous-épithéliale.

Ces injections nous montrent *ad oculos* les propriétés de phagocytose du connectif thymique, phagocytose exercée au dépens de substances quelconques. L'absence de ces substances dans l'épithélium thymique qui, pourtant, comme on le sait, est capable d'englobement, semble indiquer qu'il n'exerce cette propriété qu'envers des éléments déterminés, tels que, le plus souvent, les lymphocytes.

La phagocytose n'est pas la seule expression de l'activité du connectif. Nous avons vu qu'une jeune cellule connective se détachant de son support réticulaire peut se muer en cette petite cellule thymique, qu'est le lymphocyte. J'ai cherché à déterminer les conditions de cette fonction ayant recours à deux procédés — l'injection d'iode et la saignée. Je me suis heurté à deux échecs. On a constaté à maintes reprises que l'iode agit positivement sur la leucogénèse. Il était naturel d'étudier son action sur la lymphocytogénèse thymique. Mais les chiens qui recevaient des injections d'iode métallique rendu soluble par de l'iodure de potassium, les supportaient très mal et présentaient plutôt de la délymphoïdisation due à l'état d'affaiblissement (perte d'appétit, etc.), où ils se trouvaient. Je n'ai pas eu recours à des préparations pharmaceutiques, ceci sortant du cadre de ce travail.

La saignée, déjà appliquée à l'étude du thymus par BRAUNSCHWEIG,

ne m'a pas donné de meilleurs résultats et ceci, il me semble, par suite de la double action qu'elle possède : la saignée répétée ne prive pas seulement l'organisme d'une partie de ses composés cellulaires, mais également d'une somme non négligeable d'éléments nutritifs directement assimilables.

Exp. XX. — Une chienne âgée à peu près d'une année est saignée à cinq reprises, avec un jour d'intervalle chaque fois, en lui prélevant soit à l'artère caudale, soit à la veine fémorale de 20 à 50 cc. de sang. La moelle osseuse montre de multiples stades de hémopoïèse, quelques globules nucléés avaient passé dans la circulation générale. Les sinus des ganglions lymphatiques de la racine des membres étaient gorgés de globules rouges parfaits, fait dont la signification m'échappe. Mais le thymus ne montrait aucun signe de « révivescence » ; au contraire, la destruction lymphocytaire se poursuivait avec intensité : ce n'était pas un thymus en lymphopoïèse, mais un thymus d'inanité. Il me semble que jusqu'ici le seul moyen que nous possédons pour exalter expérimentalement la fonction lymphocytopoïétique du réticulum thymique consiste dans la suralimentation. On verra plus bas que la suralimentation elle-même comporte des modes et des conditions.

Les résultats des greffes thymiques (tout autres, il faut le dire, que ceux que j'escomptais en entreprenant ces expériences) nous fourniront quelques points d'appui pour l'interprétation des phénomènes qui ont lieu dans le thymus normal. Mes greffons, en effet, régulièrement ne prenaient pas chez le chien, subissaient une atrophie et une dégénérescence. Ce sont les caractères de ce processus qui valent la peine d'être signalés.

Exp. XXI. — Les lambeaux de thymus d'un jeune chien étaient insérés immédiatement et avec les précautions d'asepsie, soit dans la cavité péritonéale à un endroit avivé, soit sous la peau de la cuisse en contact avec une plaie du derme, le muscle sous-jacent étant mis à vif. Des points de suture retenaient les greffons. Au bout de trois à cinq jours on constatait que le lambeau rabougri et en voie d'atrophie était entouré d'une prolifération conjonctive riche en vaisseaux. Les coupes totales pratiquées à travers de cette néoformation ont donné lieu aux observations suivantes :

L'organe est en voie de disparition, faisant le centre d'un kyste connectif vascularisé et rempli de polynucléaires. Ces derniers sont exclusivement des neutrophiles et des acidophiles. Les follicules du thymus même ont une structure dense et compacte ; dans les travées thymiques qui avaient contracté des relations de continuité parfaite avec

le tissu conjonctif étranger, les mêmes polynucléaires remplissaient leur office de destruction envers le parenchyme thymique. Aucune image d'émigration de lymphocytes. Ces derniers ne sont pas pycnotiques, tout en étant évidemment, et tous sans exception, dégénérés. Leur noyau est contracté et en voie de fragmentation ; sur le bord érodé du follicule ces cadavres de lymphocytes sont entourés de polynucléaires (et non pas par des macrophages — grands mononucléaires).

La recherche après les éléments épithéliaux est vaine à ce moment, on n'en voit pas de traces. Pour les retrouver, il faut s'adresser à un greffon thymique n'ayant pas séjourné dans l'organisme étranger plus de un à deux jours ; ici l'on observera les cellules épithéliales — l'élément le plus sensible du thymus, comme on voit, — en voie de désagrégation. Son premier indice est un changement du noyau qui devient plus foncé, ensuite c'est le plasma qui s'épaissit pour ainsi dire, devenant beaucoup plus colorable. La cellule se rapetisse, devient une boule conservant encore quelques prolongements ; enfin, ces derniers disparaissent et la cellule elle-même se fragmente en un amas de grumeaux de colorabilité différente. Ces derniers ne tardent pas à disparaître à leur tour.

Quelle est la cause de la mort rapide du greffon ? C'est évidemment le non-établissement de la circulation, amenant promptement une asphyxie des éléments anatomiques. La première victime de cette asphyxie est l'épithélium thymique. J'attire l'attention sur la similitude des modifications qu'il subit dans ce cas avec ceux que l'on observe sur ces mêmes cellules dans le cas de suralimentation. Il est séduisant de considérer ce dernier cas comme produit par le même facteur — l'état d'asphyxie relative de l'épithélium thymique, résultat de la prolifération intense et de l'accumulation importante de lymphocytes, cellules au contraire relativement insensibles au manque d'oxygène, comme le prouvent les cultures *in vitro*. Je rappellerai également que le même aspect dit de « cellules foncées » se rencontre aussi durant un stade embryonnaire, où le thymus (et avant encore le corps épithélial III) est en train de devenir une ébauche massive à éléments cellulaires serrés.

Une autre considération découle de ces expériences de greffe — c'est celle qui a rapport au rôle actif des lymphocytes dans la délymphoïdisation thymique. On ne voit jamais, — ni presque immédiatement après l'opération, ni beaucoup plus tard, — des lymphocytes quittant le greffon ; dans les travées et le tissu conjonctif environnant, on ne rencontre que des polynucléaires. Le courant lymphatique étant absent, la mobilité restreinte

des lymphocytes ne suffit donc pas à la délymphoïdisation. Remarquons encore qu'aucun des phénomènes considérés généralement comme signe de dégénérescence thymique, apparition de gouttelettes de graisse dans les cellules, etc., n'a pas lieu dans les conditions expérimentales de la greffe thymique atrophique.

CHAP. VI. — Le cycle vital du thymus.

§ 21. — LES DEUX FORMES DE LA RÉGRESSION THYMIQUE. LA SUBSTITUTION GRAISSEUSE

Prenons au hasard un lot de chiens adultes ; étudions sur place et sur coupe leur thymus. Un certain nombre nous montrera dans le médiastin antérieur une agglomération graisseuse assez compacte, d'autres — un système de membranes lâches entourées de tissu cellulaire aérifère. Dans l'un et dans l'autre cas, une préparation étalée nous montrera des formations lymphoïdes disséminées, dans lesquelles les coupes nous permettront de reconnaître des ganglions lymphatiques et les lobules thymiques. Laissant de côté les ganglions très reconnaissables par la présence de sinus centraux et périphériques, voyons la structure des résidus thymiques (fig. XIII et XIV).

On distingue nettement *deux types* de thymus en régression et ceci presque sans transition. L'un, c'est un thymus à follicules largement disséminés, ne tenant plus ensemble par aucune partie du parenchyme, mais unis encore par les vaisseaux et lymphatiques. Il n'y a plus de travées, mais une sorte de substance fondamentale, composée d'éléments conjonctifs, dans laquelle les îlots thymiques sont séparés par des distances assez grandes et irrégulières. Les follicules même du thymus sont pleins de lymphocytes. Il n'existe pas, pour ainsi dire, de moelle distincte. Les cellules épithéliales sont rares et au lieu des corps d'Hassal on voit de place en place des cavités, soit vides, soit avec quelques grumeaux ou, plus rarement, tapissées de bordure en brosse. N'étaient ces formations et l'allure générale de la coupe de l'organe, on hésiterait à faire la distinction entre ce type de résidu thymique et les nodules lymphatiques du voisinage.

L'autre type de thymus régressif est plus lié, plus serré, les restes de l'organe sont moins disséminés. On dirait que le tissu conjonctif à grosses fibres qui pénètre à l'intérieur des lobules les a préservés de la dislocation

par les éléments interlobulaires. La vascularisation semble plus forte, les vaisseaux étant de plus grand calibre ou restant plus facilement béants sous l'action des fixateurs. L'aspect intérieur des follicules est tout autre



FIG. XIII. Thymus de Chien âgé, lymphoïdique et entouré de graisse. Obj. A, Oc. 2.

que dans le premier type : les lymphocytes sont rares, on n'en trouve qu'à la périphérie, le centre n'en possédant qu'un nombre minime ; l'épithélium est également en quantité minime, recouvert, traversé et entouré par les formations connectives banales. Il n'est d'ailleurs pas fonctionnel, on n'y voit pas d'images d'englobement, ni d'images de sécrétion, les mito-

chondries sont absents ou représentés par quelques points rares. Il n'y a pas de phagocytose connective, de granulocytes de la série autochtone (à inclusions naphtholophiles, mastzellen). En revanche, on trouve des polynucléaires.

Voilà donc deux types de thymus « dégénérés » ; existe-t-il une relation



FIG. XIV. Thymus de Chien âgé, délymphoïdisé, sclérosé et entouré de tissu cellulaire lâche. Obj. A, Oc. 2.

entre leur aspect et le port général du chien auquel ils ont appartenu ? La relation est certaine et la prévision est possible ici. Si l'on a affaire à un vieux, « chien de luxe », suralimenté à souhait et d'une manière continue, durant probablement toute sa vie, si les dépôts graisseux intacts (malgré quelques jours de jeûne relatif à la fourrière) certifient d'une nutrition surabondante, — on peut être certain d'être en présence d'un porteur de thymus, évidemment dégénéré vu l'âge du sujet, — mais du premier type et à aspect *lymphoïdique*. Si au contraire on voit un exemplaire

adulte à côtes et bassin saillants, sans couche grasseuse sous-dermique, un animal dont la carrière vitale n'était très probablement qu'une suite de périodes de jeûne plus ou moins rapprochés, on aura devant soi un thymus à dégénérescence du second type, nettement *délymphoïdisé*.

L'explication de l'existence de ces deux types de thymus en régression est simple : l'animal, continuellement suralimenté, n'a eu que rarement l'occasion d'exercer la faculté délymphoïdisatrice de son épithélium thymique ; celui-ci est resté virtuellement inactif et n'a diminué que par suite de la transformation en « cellules sombres » et de la destruction ultérieure par les éosinophiles. Les lymphocytes n'ont pas quitté l'organe qui a conservé l'aspect lymphoïdique.

L'animal à thymus délymphoïdisé a vécu d'une manière plus « normale » : l'activité en éveil de son épithélium thymique l'a privé peu à peu de cet élément par suite d'usure fonctionnelle et la population lymphocytaire de l'organe a été détruite par son action cytolytique soutenue. On conçoit donc maintenant pourquoi les expériences d'inanition sur les chiens adultes ne peuvent donner que des données contradictoires, non superposables à ceux obtenus avec les jeunes chiens (§ 17). C'est simplement parce que chez eux on opère chaque fois avec un *autre* thymus, plus ou moins en état de répondre à l'influence de l'inanition par la réaction caractéristique.

Il me reste à dire quelques mots à propos de la substitution grasseuse à laquelle nous aurons l'occasion de revenir en parlant d'autres espèces et qui a été étudiée récemment par HOLMSTRÖM et par HART. D'après mes préparations à l'osmium ou au Sudan III, on ne voit que rarement des gouttelettes grasses dans l'épithélium thymique et quand on les voit — c'est dans les cellules en destruction des corps d'Hassal. Je considère l'apparition de ces gouttelettes comme l'expression de la mise en liberté des composés lipoïdiques de la cellule détruite par protéolyse, ainsi que je l'ai vu dans les expériences de digestion *in vivo* et comme l'a constaté NOLL en faisant digérer de différents tissus par la pepsine.

Un autre caractère possède l'apparition de gouttelettes dans le réticulum conjonctif et surtout dans les travées thymiques, phénomène qui s'observe aisément chez le chat. Nous avons ici affaire au stade initial d'un processus d'envahissement de l'organe par du tissu grasseux, résultat d'une transformation de son propre connectif. Le rôle de celui-ci ne se borne pas à la dissociation des îlots thymiques, mais certains de ses éléments non différenciés se remplissent de graisse et finissent par

obtenir l'aspect caractéristique du tissu grasseux péri-et intrathymique. Quand cette graisse empiète sur les vestiges thymiques, ce n'est que par suite de la modification grasseuse du tissu connectif de ceux-ci. Il est vrai que des îlots entiers peuvent disparaître, la graisse se substituant entièrement à eux : l'épithélium restant est dans ce cas détruit par l'action des acidophiles que l'on voit continuer leur office de destruction sur les « cellules foncées » déjà entourées d'éléments grasseux. Il est inutile d'insister sur le fait que ce processus ne s'observe que dans le thymus régressif à faciès lymphoïdique, les lymphocytes disparaissant alors par émigration passive sans pycnose. La substitution grasseuse n'a pas lieu dans les thymus délymphoïdisés, à moins qu'il s'agisse d'un cas de réalimentation abondante d'un animal habituellement jeûneur. Dans les organes du type délymphoïdisé, la graisse est remplacée par le tissu cellulaire aérifère, qui, évidemment, sur coupe non osmiée et après inclusion peut être confondu avec du tissu grasseux. Au lieu que ce soit là la graisse qui se substitue aux résidus thymique délymphoïdisés — au bout de leur cycle vital — c'est du tissu connectif banal qui joue le même rôle. On pourrait donc parler à côté de la substitution *grasseuse* — de la substitution *scéreuse*, chacune ne s'observant que dans les conditions histologiques et biologiques déterminées.

§ 22. — « INVOLUTION THYMIQUE » ET ACTIVITÉ PHYSIOLOGIQUE.

Nous pouvons maintenant jeter un coup d'œil d'ensemble sur les manifestations optiquement appréciables de l'activité thymique ; ceci nous amènera à déterminer la signification véritable du terme d' « involution thymique » dont on a, semble-t-il, quelque peu abusé.

« Involution » veut dire le contraire d'évolution ; c'est une évolution régressive. Dans ce sens on a pu parler d' « involution » du système branchial chez les têtards, d' « involution » d'un membre chez les ophidiens. Est-on justifié d'appliquer ce terme à la série de modifications que subit le thymus ? Oui, s'il s'agit de la disparition graduelle d'un organe rendu physiologiquement inutile. Non, si les modifications subies tout en changeant sa structure le laissent subsister en qualité d'organe, dont le volume restreint n'est pas nécessairement l'indice de la nullité physiologique. Deux fois non, si ces modifications de structure constituent l'expression même de son activité physiologique.

« L'assimilation fonctionnelle » est peut-être une intéressante vue d'es-

prît, mais elle n'implique nullement la non possibilité d'une usure vitale constituant le processus même du fonctionnement d'un organe. A quel esprit viendrait l'idée de qualifier d'involution le processus de la lactation, pourtant consistant en une destruction totale d'une grande partie d'éléments constitutifs de la glande, comme on n'appellerait pas « involution » l'activité physiologique de l'ovaire des amniotes, qui est pourtant une destruction, un appauvrissement de l'organe, puisque la formation de vésicules de Graaf cesse au commencement de la vie extra-utérine. Qui voudrait se servir du même terme pour caractériser l'ossification, processus pourtant éminemment destructif en ce qui concerne les éléments vivants du tissu ; voudrait-on considérer une rate comme involuée parce qu'elle contient de nombreux déchets cellulaires, résidus d'éléments entrant pourtant normalement en sa composition ?

On a distingué « l'involution physiologique » — cycle vital et « l'involution accidentelle » — résultat d'inanition, etc. Si le premier terme ne répond pas beaucoup à la signification du processus auquel il est appliqué, le second est pour moi absolument inacceptable, n'étant qu'une source de malentendus. Il implique en premier lieu une opposition biologique entre les deux séries de modifications. Or, rien n'est moins prouvé ; nous possédons déjà des données sur le mode d'évolution de la cellule épithéliale du thymus qui nous permettent de considérer certaines modifications entrant dans le cycle vital comme simple conséquence des variations d'ordre fonctionnel, de celles qui se rencontrent dans les cas, soi-disant « accidentels ». En second lieu, il est d'un anthropomorphisme quelque peu étroit que de considérer l'inanition, par exemple, comme état accidentel. Sans parler d'une certaine partie de l'humanité, tous les animaux hibernants, la plupart d'animaux en liberté subissent des jeûnes plus ou moins répétés, plus ou moins réguliers même.

D'autre côté, la non-identité de l'« involution physiologique » avec l'« involution accidentelle » découle déjà du seul fait que la première peut emprunter à côté de l'image délymphoïdisée, caractéristique de la dernière, — aussi bien l'image lymphoïdisée, l'image du thymus « normal ». La différence consisterait alors surtout dans la dispersion des follicules, fait nullement caractéristique, puisque ces derniers peuvent être physiologiquement dispersés chez les vertébrés inférieurs, par exemple. Mais cette dispersion a pour résultat l'impossibilité de considérer le volume total de l'organe, pris anatomiquement, comme une expression adéquate de son état.

On voit donc que c'est le souci de clarté qui me force d'abandonner le terme d'« involution » pour le remplacer dans le cas de l'animal âgé, par l'expression générale de « régression thymique » — dans le cas physiologique (inanition) par celle de « délymphoïdisation du thymus ».

Je ne saurais céder que pour moi ce qu'on a appelé l'état d'involution du thymus constitue précisément son état d'activité fonctionnelle spécifique. La délymphoïdisation, loin d'être un phénomène morbide ou pathologique, est un phénomène pour le moins aussi « physiologique » que la lymphoïdisation. Dans l'un, ce sont surtout les lymphocytes qui sont détruits, mais dans l'autre l'épithélium subit une dégradation spéciale. A moins d'introduire une hiérarchie cytologique, il n'y a pas lieu de qualifier le thymus lymphoïdisé de « normal », l'autre d'« involué ». Ce ne sont que deux modes fonctionnels de l'activité physiologique d'un organe : Sphinx à tête de Janus, le problème thymique possède deux faces.

B. RONGEURS

CHAP. I. — Morphologie et histogénèse du thymus

§ 23. — ANATOMIE

Autant les dispositions anatomiques du thymus différaient peu chez les carnassiers étudiés, autant elles sont variables chez les Rongeurs. L'organe n'est plus unique, bien qu'en étant toujours composé de deux parties, hormis le thymus thoracique, nous trouvons chez le Rat et la Gerboise deux thymus cervicaux isolés ; chez le Cobaye le thymus tout entier est cervical ; chez la Souris l'organe, bien que thoracique, n'est plus lobulé, mais composé de deux parties compactes et simples. Seul le Lapin présente des dispositions pareilles à celles que nous avons vues chez les Carnassiers, mais ici on constate l'absence presque totale des cornes thymiques.

Les rats que j'ai étudiés en grand nombre et que je prendrai pour l'« espèce-type » des Rongeurs, appartenaient à la variété blanche. Il n'existe, en ce qui concerne le thymus, aucune différence entre cette variété et la variété grise, sauvage, que j'ai eu également l'occasion d'étudier en quelques exemplaires.

En ouvrant la cavité thoracique, comme cela a été décrit pour le chien, nous trouvons chez le jeune rat un thymus volumineux, à bords

minces et dentelés. Si l'on injecte un liquide fixateur en piquant l'aiguille franchement au milieu dans la profondeur du thymus, on constate qu'il



FIG. XV. Thymus cervical d'un Rat de 2 mois ; plus bas glandes salivaires et ganglions lymphatiques. Obj. A, Oc. 2.

se forme sous l'organe une sorte de poche gonflée qui le soulève et distend. Cette poche n'est autre chose que la loge médiastinale postérieure et l'on voit ainsi que le thymus des rats est fortement adhérent à la cloison transversale du médiastin, tandis qu'il n'est que faiblement attaché en avant, au sternum. Les relations avec le péricarde sont également des plus faibles et le bord inférieur du thymus est le plus souvent libre. Le gonflement de la poche fait apparaître la division de l'organe en deux lobes indépendants assez plats, et pré-

sentant dans cet état l'aspect de feuilles largement palmées dont le pétiole constituerait les cornes craniales rudimentaires. Tel est l'aspect du thymus thoracique entièrement compris dans la cavité du même nom.

Mais j'ai très souvent trouvé chez les jeunes animaux encore deux thymus cervicaux disposés latéralement dans le cou, chacun près de la

glande parotide correspondante et immédiatement sur la veine jugulaire. Sur coupes en série, toute confusion avec des ganglions lymphatiques est impossible (fig. xv) et l'éloignement assez considérable de la thyroïde certifie qu'il ne s'agit par d'un lobule lymphoïdisé de cette dernière, comme semble le croire ERDHEIM. De même la jeune Gerboise possède deux grains thymiques cervicaux présentant la structure caractéristique et quelques corps d'Hassal.

Le thymus persiste très longtemps chez le rat, ce qui a été noté déjà par HAUGSTEDT, qui dit : « Quod vero valde miratus sum in adultis rattis vix thymi vestigia... reperire potui. » Chez les animaux âgés, la transformation de l'organe consiste surtout en une dispersion de lobules dans de la graisse environnante, mais jamais, même chez les animaux mourant de vieillesse, je n'ai pu constater l'absence complète de parenchyme thymique. Ceci concerne le thymus thoracique, car le thymus cervical est loin d'être constant chez les animaux âgés.

§ 24. — VAISSEAUX, LYMPHATIQUES, NERFS

La capsule thymique, la division interne du thymus du Rat ne présente aucune particularité en comparaison avec le thymus du Chien. De même pour celui du Lapin, du Cobaye et de la Gerboise. Mais, comme déjà dit, chez la Souris l'organe conserve un caractère embryonnaire en ce sens qu'aucun tractus conjonctif ne le divise en lobes séparés. Les deux parties de l'organe restent massives bien qu'on puisse y déceler de nombreux éléments connectifs et vasculaires disséminés.

Les vaisseaux du thymus du rat qui suivent en général le plan déjà décrit, peuvent être caractérisés par l'abondance des « pinceaux » et la faculté consécutive que possède l'organe de se congestionner. Il est intéressant de noter que plus l'organe est volumineux et lymphoïdique, plus il est blanc, tandis que l'organe délymphoïdisé est plutôt rosé et même rougeâtre. L'étude microscopique montre que cet aspect ne dépend qu'en partie du fait que la masse des lymphocytes masque la vascularisation : cette dernière est régulièrement plus



FIG. XVI. Thymus (thoracique) de rat, injection vasculaire.
Obj. C, Oc. 2.

riche dans le thymus délymphoïdisé et c'est surtout les « pinceaux » qui prennent un développement remarquable. La question, si dans ce cas les ramifications des faisceaux sont préexistantes et ne font que de s'élargir et s'emplir d'hématies, ou si c'est une néoformation vasculaire qui a lieu, cette question est difficile à résoudre sur coupe, car il est malaisé de distinguer un capillaire vide d'une fine travée conjonctive. Les injections comparées au bleu de Prusse me font pourtant pencher à admettre la seconde probabilité, car la plus forte injection dans un thymus lymphoïdique ne donne jamais de pinceaux aussi fournis, qu'arrive à déclencher une injection même modérée d'un thymus délymphoïdisé. On remarque également le développement d'un vaisseau circulaire au milieu du parenchyme du follicule (fig. XVI).

Les voies lymphatiques du thymus du Lapin et du Rat présentent le même caractère que ceux du thymus du chien. Un trait saillant est la pauvreté en ganglions périthymiques si développés chez le chien. Les manchons lymphatiques sont particulièrement bien visibles sur coupe ordinaire, mais l'injection du liquide de RENAUT ne met pas grand'chose en évidence dans l'épaisseur du lobule thymique, ainsi que l'a déjà vu RENAUT lui-même. Mais en fusant dans l'épaisseur de la capsule, le liquide décèle l'existence des espaces lymphatiques assez développés. Aussi, de même que chez le chien, il n'est pas difficile de remplir avec une masse solidifiable un lobule thymique en entier. Je veux noter ici que chez un rat mort de la Septicémie spontanée des Rongeurs, j'ai trouvé en abondance le bacille spécifique dans les sinus lymphatiques de la capsule.

Les nerfs thymiques du rat offrent un riche plexus superficiel (fig. XVII). En ce qui concerne les nerfs de l'intérieur, je n'ai pas été en mesure d'arriver avec la méthode de Golgi à des résultats probants. En revanche, en injectant l'animal entier avec une solution assez forte de Bleu de Méthylène et en enlevant le thymus une demi-heure après, j'ai pu voir des formations indubitablement nerveuses de l'intérieur. Les images obtenues, terminaisons en bouton, concordent assez bien avec ce que nous avait



FIG. XVII. Innervation du thymus de rat.
Bleu de Méthylène. Obj. C, Oc. 2.

déjà montré la réaction noire. Les procédés à l'argent réduit de Ramon y Cajal ne colorent pas les nerfs du thymus chez le rat, mais mettent bien en vue les éléments connectifs et parfois même les jeunes cellules en connexion avec celles-ci.

§ 25. — LA STRUCTURE ET LES RELATIONS DES ÉLÉMENTS
CONSTITUTIFS

Les particularités histologiques des éléments thymiques chez notre espèce type, le Rat, peuvent être résumées en deux mots : petitesse et densité de structure. Encore plus que chez le chien, on doit donc avoir recours ici aux méthodes d'isolation. On distingue alors sans trop de difficulté tous les éléments décrits dans le thymus du chien. A cause de la petitesse des éléments, il faut une certaine attention pour ne pas confondre les éléments épithéliaux avec ceux qui composent le réticulum connectif. Ce dernier peut être bien mis en évidence chez le rat par la digestion pancréatique. On voit alors que souvent la prétendue bordure épithéliale n'est composée que de cellules connectives disposées en rangées.

PAPPENHEIMER dit ne pas avoir réussi à mettre en évidence le réticulum conjonctif chez le rat par la méthode de Bielchowski-Marech. Entre mes mains, cette méthode a été également plus capricieuse que celle au chromate d'argent ; pourtant je peux invoquer le témoignage de SCHAEFFER qui, par cette méthode (de Bielchowsky) a pu imprégner tous les éléments connectifs abondants du thymus.

Aussi bien voit-on dans les dissociations de thymus de Rat, de Cobaye et de Lapin, les cellules à noyau lymphoïde et à prolongement que j'ai décrits comme premier stade de la naissance autochtone des lymphocytes ; il est plus difficile de les voir sur coupe chez le rat à cause de la densité structurale de son thymus.

La cellule du syncytium épithélial conserve chez les Rongeurs la même structure que chez les Carnassiers. Nous pouvons y voir le réticulum intracellulaire, un diplosome, le chondriome granulaire et irrégulier au repos, et suivre les modifications de structure fine qui se déroulent dans le même ordre : englobement d'un lymphocyte, formation de vacuoles, apparition de chondriomites et des chondriocentes d'abord en bâtonnets, puis flexueux, en spirille, en spermatozoïdes ; formation de grains qui présentent les mêmes caractères histochimiques que ceux du chien ; transformation de la cellule pleine en cellule claire, disparition des grains, enfin dé-

chéance du noyau et destruction de la cellule vide, le plus souvent par ses cellules sœurs, ce qui donne lieu à la formation d'un corps d'Hassal. On voit avec une netteté particulière que l'englobement de cette sorte constitue pour les cellules du corps d'Hassal le facteur qui provoque les modifications des structures fines aboutissant à la sécrétion, de même que l'englobement d'un lymphocyte. On y voit alors l'apparition de grains, et leur destruction est également le résultat d'une sécrétion holocrine.

Hormis ces images de la cellule épithéliale, nous rencontrons également la forme foncée et la forme de quasi-myoïde.

En ce qui concerne les lymphocytes du thymus, et pour tirer au clair la question de l'identité de ces cellules avec les cellules analogues d'autres organes lymphoïdes, j'ai effectué chez le rat une longue série de comparaison qui ont porté sur les frottis du thymus, d'un côté, et les frottis des ganglions mésentériques de l'autre. Les préparations étaient fixées, couple par couple, dans un des fixateurs suivants : Alcool absolu, Acétone, Carnoy, Sublimé saturé, Telliesnitzky, Flemming. Ensuite, chaque couple a été coloré durant le même laps de temps par un des colorants ou mélanges suivants :

BASIQUES :	ACIDES :	Indulines :
<i>Thiazines :</i>	<i>Azocolorants :</i>	32. Nigrosine aqu.
1. Thionne.	15. Orange G.	33. Bleu d'Acétine.
2. Bleu de Toluidine.	16. Jaune d'Aniline.	<i>Nitrocolorants :</i>
3. Bleu de Méthylène.	17. Blanschwartz.	34. Ac. picrique.
4. Bleu d'Unna.	18. Säurebraun.	35. Jaune Naphtol.
5. Azur (Giemsa).	19. Helianthine.	<i>Dérivés de Rosaniline :</i>
6. Violet de Méthyle.	20. Brun de Thiazine.	36. Bleu d'Aniline.
7. Vert de Méthyle.	21. Rouge de Thiazine.	37. Fuchsine acide.
<i>Pyronines :</i>	<i>Monazo-colorants :</i>	38. Alkali grün.
8. Rouge d'Acridine.	22. Chrysoidine.	COLORANTS ORGANIQUES :
<i>Oxazines :</i>	23. Curcuméine.	39. Hémaloxyline (Ehrlich).
9. Brillant crésylblau.	24. Ehtrot.	40. Carmin (boraté).
<i>Phenazines :</i>	<i>Disazo-colorants :</i>	41. Carmin d'indigo.
10. Rouge Neutre.	25. Rozazurin G.	42. Orceine (neutre et acide).
<i>Azines :</i>	26. Brillant schwartz.	43. Kenschwartz.
11. Safranine.	27. Chrysamine (alcaline).	MÉLANGES :
<i>Azocolorants :</i>	<i>Tetrazo-colorants :</i>	44. Fuchsine-Résorcine.
12. Vert de Janus.	28. Croceinscharlach.	45. Triacide.
<i>Dérivés de Rosaniline :</i>	<i>Phthaléines :</i>	46. Van-Gieson.
13. Magenta.	29. Eosine aqu. et alc.	47. Calleja.
14. Coralline.	30. Erythrosine.	48. Mallory.
	31. Uranine.	49. T-E-N.
		50. BrH

J'ai obtenu ainsi un très grand nombre de préparations, dont la moitié provenait du thymus et l'autre d'un ganglion lymphatique, et dont chaque couple avait subi rigoureusement le même traitement.

Il serait à désespérer de tous nos procédés d'analyse optique et tinctorielle, si dans le cas de non identité des éléments thymiques et lymphatiques, je n'avais pas eu à constater une différence de colorabilité ou de structure. Tel était pourtant le résultat et ceci d'une manière absolue : les deux lames du couple prêtaient à confusion dans tous les cas ; les lymphocytes du thymus et ceux des ganglions présentaient après chaque traitement les mêmes dimensions moyennes, le même aspect du noyau, les mêmes affinités tinctoriales, jusque dans les infimes détails.

Il nous reste à prouver également l'identité histogénétique des lymphocytes des Rongeurs.

§ 26. — DÉVELOPPEMENT

La morphogénie du thymus chez le rat présente, d'après les embryons étudiés, de grandes analogies [avec ce que nous avons observé chez le chien. Elle a été déjà étudiée par ERDHEIM, ZUCKERKANDL et MAXIMOFF. Je me bornerai à noter que la partie cervicale du thymus provient de la partie primaire (tête) du thymus qui au lieu de perdre son individualité dans la descente générale de l'organe, persiste en s'isolant à la place primitive et constitue le grain thymique cervical. Ce processus se voit bien sur l'embryon de 8 mm. De même que chez le Chien, l'ébauche thymique de la troisième poche endodermique provient non pas d'une partie ventrale définie, mais de la totalité de l'endoderme (embryon de 4 mm.) et n'acquiert sa position ventrale relativement au pharynx que chez les embryons plus âgés. Mais je n'ai pas pu voir l'image de la destruction de la vésicule ectodermique, ne possédant pas une série complète d'embryons de rats ; pourtant le contour simple du thymus ne laisse soupçonner aucune origine double ou participation postérieure d'un élément étranger. L'embryon de rat le plus intéressant, au point de vue de l'histogénèse, est celui de 15 mm : l'ébauche thymique est encore épithéliale, mais au lieu de posséder un contour tranché, on la voit s'estomper graduellement au bord ; une observation à l'immersion montre qu'il s'agit d'une vraie fusion avec les éléments de mésoderme environnant ; ces derniers au lieu d'entourer l'ébauche d'un cercle de cellules fusiformes, pénètrent de tous les côtés dans sa partie périphé-

rique. On peut déjà constater qu'une partie de ces cellules mésenchymateuses subit une évolution dans le sens de la formation d'un tissu réticulaire ; les longs prolongements filiformes se croisent en s'insinuant entre les cellules épithéliales dont la structure est relâchée. Je ne crois pas que la transformation de l'ébauche épithéliale massive en un tissu syncytial soit due à l'action mécanique ou autre des cellules mésenchymateuses qui pénètrent en son intérieur. Cette transformation s'accuse indépendamment et nous connaissons d'autres exemples d'évolution syncytiale



FIG. XVIII. Reconstruction du thymus gauche d'un embr. de Cobaye de 22 mm. $\times 50$.

d'un épithélium (émail dentaire, dents tégmentaires des sélaciens — KOPPEN) sans qu'intervienne une action étrangère. J'ai également vu chez les rats des images d'immigration de lymphocytes, mais d'après ce qui est dit, je la considère comme facteur secondaire (bien que réellement existant) de la lymphoïdisation thymique : les premiers lymphocytes qui prendront la part la plus active par leur multiplication à la transformation de l'ébauche sont le produit de différenciation sur place du tissu connectif intrathymique.

Ce processus se voit non moins bien chez un embryon de Cobaye de 17 mm. ; il n'y a qu'un nombre minime de cellules lymphocytoïdes dans les environs du thymus, bien qu'il existe à côté un nodule qui donnera lieu à la formation d'un ganglion lymphatique cervical ; pourtant, nous trouvons dans le thymus des lymphocytes parfaits, qui dans la pièce rechromée présentent des granulations spécifiques nettes. On voit que leur naissance est due à des mitoses et amitoses de l'élément connectif, qui a déjà surajouté une seconde trame périphérique au syncytium épithélial. Notons que celui-ci ne possède pas encore le chondriome caractéristique, mais seulement quelques grains mitochondriaux assez rares. Le chondriome des cellules connectives est plus développé, on y rencontre déjà des bâtonnets, mais il est à remarquer que tandis que l'appareil mitochondrial épithélial se développera largement, celui de la cellule connective thymique restera à ce stade simple durant tout le cycle vital de l'organe.

Une reconstruction du thymus chez le Cobaye au stade de 22 mm.

(fig. XVIII) nous permet de constater que sa forme extérieure, malgré la disposition cervicale, présente beaucoup d'analogie avec le stade correspondant du thymus du chien, pourtant thoracique. Ce sont les mêmes cordons pleins, bosselés, fusionnés en une masse légèrement allongée.¹

L'évolution ultérieure de l'organe chez les Rongeurs étudiés ne présente aucune particularité remarquable ; les corps d'Hassal n'apparaissent que peu avant la naissance ; les images d'englobement ne se rencontrent également que chez le fœtus presque parfait. En général, on peut dire que les images d'activité fonctionnelle de l'épithélium thymique n'apparaissent nombreux que dans la vie extra-utérine ; au contraire, la lymphoïdisation du thymus se poursuit très activement chez l'embryon et constitue ici le seul mode fonctionnel du thymus.

CHAP. II. — Histophysiologie

§ 27. — VARIATION DE LA STRUCTURE THYMIQUE DURANT LE JEUNE OU LA SURALIMENTATION.

Nous connaissons la structure de la cellule épithéliale du thymus et nous avons vu chez le Chien les variations que cette structure subit sous l'influence du jeûne ou de la suralimentation. Les expériences sur le Rat nous permettront de faire l'étude plus détaillée des manifestations de l'activité épithéliale.

EXP. XIX. — Commençons par inanitier huit rats d'un mois d'âge en les privant complètement de nourriture et de boisson ; un rat sera autopsié 6 heures après le commencement du jeûne, un autre après 12 heures, un troisième après 24 heures, un quatrième après 48 heures, un cinquième après 3 jours, enfin un sixième après 4 jours de jeûne.

Un septième rat sera inanitié durant 48 heures, puis recevra de la nourriture à volonté et sera autopsié ensuite. Un huitième rat servira de contrôle.

En comparant le thymus pleinement lymphoïdique de ce dernier avec les thymus des autres rats, on fait les constatations suivantes. Le rat, après 6 heures de jeûne, présente un thymus qui ne se différencie aucunement de celui du rat de contrôle. Le rat de 12 heures possède déjà un thymus présentant des signes indubitables de délymphoïdisation ;

1. Je n'ai pas vu chez le rat la forme en « étoile » qui a été décrite chez le chien, mais elle existe chez le Cobaye.

des lymphocytes en pycnose se trouvent en assez grand nombre au centre des follicules ; quelques lymphocytes pycnotiques se voient plus près de la périphérie et à côté d'eux des cellules conjonctives à inclusion basophiles et naphtolophiles. Quelques mastzellen se trouvent dans les travées et le tissu conjonctif périlobulaire ; dans les cellules épithéliales, on voit les images décrites comme images de sécrétion : les structures vésiculaires divisées par des lamelles contiennent des grains sidérophiles ; des images d'englobement de lymphocytes sont fréquentes, mais l'on constate que des cellules épithéliales voisines de celles qui contiennent un lymphocyte englobé, entrent en sécrétion même sans avoir englobé à leur tour. En colorant les mitochondries, on les voit sous leurs formes complexes, grains en série, filaments ondulés, etc. Quelques « cellules claires » sont visibles et l'on voit des cellules épithéliales « vides » autour desquelles commence la formation des stades initiaux des corps d'Hassal.

Le rat de 24 heures se distingue de celui de 12 heures par l'intensité accrue du processus ; le nombre de lymphocytes pycnotiques, des phagocytes connectifs et de leurs stades à grains est sensiblement augmenté. Les images de sécrétion sont encore plus nombreuses et les cellules des corps d'Hassal offrent parfois des images de sécrétion.

Chez le rat de 3 jours l'aspect général du thymus est changé. Le centre est plus foncé, la périphérie plus claire, le contraire de ce qui a lieu habituellement. Cela tient à ce que les lymphocytes pycnotiques et foncés sont assez nombreux dans le centre tandis que la périphérie est privée d'une grande partie de ses lymphocytes. Les images de destruction de ces derniers sautent aux yeux : la phagocytose connective est très active et les mastzellen se trouvent en grand nombre ; les cellules épithéliales continuent à évoluer dans le même sens que chez le rat précédent : englobement, sécrétion, destruction.

Le rat de 4 jours a un thymus à aspect délymphoïdisé caractéristique ; la différence entre la moelle et l'écorce est presque complètement disparue ; des régions entières de cette dernière sont devenues transparentes en coupe, par suite de la disparition de lymphocytes. Il y a longtemps que les mitoses de ceux-ci sont disparues sans trace, mais on ne voit pas non plus durant l'inanition des mitoses épithéliales : l'activité de l'épithélium est en train de baisser ; c'est chez le rat de 3 jours de jeûne que le maximum a été atteint.

Le jeune rat inanitié pendant 4 jours est déjà bien bas : l'image de son thymus est, comme chez le précédent, renversée, c'est-à-dire que le centre

est plus foncé que la périphérie; néanmoins, il y a des lymphocytes à proximité des follicules, — non pas autour d'eux, mais près de l'axe thymique, là où les vaisseaux et lymphatiques pénètrent dans les lobules; ce ne sont donc pas des lymphocytes qui émigrent du thymus, mais des éléments qui y sont apportés par le courant lymphatique pour être détruits dans le centre des follicules et ensuite phagocytés et éliminés par les éléments connectifs de la périphérie. S'il y a donc encore des lymphocytes dans le centre des follicules du thymus à image renversée, c'est qu'ils y sont apportés du dehors et s'il n'y en a presque plus à la périphérie, c'est parce que ses lymphocytes propres ont été déjà tous détruits et éliminés. Les quelques lymphocytes pycnotiques que l'on y trouve viennent du centre et ne tarderont pas à subir le même sort. L'image renversée du thymus est un signe de la fin du processus de la délymphoïdisation propre du thymus; ensuite, l'organe ne fonctionnera que pour détruire les éléments venus du dehors. Remarquons que chez le rat de 4 jours, le nombre des corps d'Hassal n'est pas plus grand que chez celui des 3 jours; au contraire, ils subissent ici une transformation en cystes et une destruction par des éosinophiles, ce qui explique pourquoi certains auteurs ont pu parler d'une diminution du nombre des corps d'Hassal pendant l'inanition.

On voit donc que les cycles de délymphoïdisation chez le jeune rat n'exigent qu'un temps relativement court pour s'accomplir. Au bout d'une demi-journée de jeûne, la délymphoïdisation est déjà amorcée; dans les deuxième et troisième journées, elle bat son plein, et dans la quatrième elle s'achève, l'animal étant à ce moment presque irrémédiablement perdu. Ceci a lieu durant l'inanition absolue et l'on conçoit que l'inanition lente et progressive ne fait que retarder le processus.

Le rat ayant jeûné 2 jours et « renourri » ensuite, nous montre que la relymphoïdisation thymique se fait avec quelque lenteur; autopsié après avoir été réalimenté pendant 48 heures, il possède un thymus dont l'écorce continue à être claire tandis que le centre est chargé de lymphocytes. Quelques rares mitoses apparaissent parmi les éléments connectifs de la périphérie et parmi les lymphocytes du centre. Les images de sécrétion sont absentes, mais on voit des corps d'Hassal qui, comme après l'inanition prolongée, sont détruits par des éosinophiles. D'autres expériences avec des rats réalimentés m'ont montré qu'après deux jours de jeûne il faut au minimum une semaine de bonne nourriture pour rétablir l'aspect lymphoïdique parfait du thymus.

EXP. XX. — La contre-partie de ces observations est donnée par l'expérience suivante : quatre rats de 6 mois d'âge sont séparés par couples — l'un reçoit à volonté la nourriture habituelle (salade, carottes, pain), l'autre couple est nourri avec de la viande de veau également à volonté. A l'autopsie, après deux semaines, on constate que le thymus des carnivores est extrêmement lymphoïdique, bondé de lymphocytes qui présentent de nombreuses mitoses. Les mitoses des cellules épithéliales sont au contraire très rares. Pas de trace de corps d'Hassal ; des plasmazellen, des granulocytes éosinophiles ; les cellules épithéliales présentent l'aspect du repos du chondriome et de la structure protoplasmatique. Quelques images d'englobement, très peu nombreuses, avec une vacuole présentant un bord en brosse ciliée. Pas du tout d'images de sécrétion ; au contraire, plusieurs cellules épithéliales montrent l'aspect caractéristique de la « cellule foncée » sans chondriome ; on voit également des cellules à mucus et, chez un rat, une grande cavité intrathymique tapissée de cellules épithéliales à brosse et à mucus. Les rats à la nourriture habituelle présentent également un gros thymus lymphoïdique, mais on y voit quelques images de sécrétion, quelques petits corps d'Hassal, par place de l'infiltration graisseuse.

Il semble donc que la nourriture carnée favorise d'une manière spéciale la lymphoïdisation du thymus chez les rats ; elle n'est à ce point de vue qu'une forme accentuée de la suralimentation générale ; d'autre côté, nous savons que l'inanition a pour conséquence une délymphoïdisation du thymus. Mais est-ce l'inanition générale, est-ce le manque d'une substance spéciale qui est la cause réelle de ce processus ? C'est ce que j'ai cherché à élucider par les expériences exposées dans le paragraphe suivant.

§ 28. — VARIATIONS SOUS L'INFLUENCE D'UN RÉGIME ALIMENTAIRE SPÉCIAL

Les rats étant essentiellement omnivores se prêtent très bien aux expériences d'alimentation différentielle : ils peuvent se nourrir des semaines durant exclusivement d'amidon ou de saindoux, ce que les chiens ne supportent qu'exceptionnellement. La question se pose de manière suivante : protéine, graisse et hydrocarbure — tels sont les trois éléments nécessaires et suffisants pour une alimentation complète. Les deux derniers peuvent être, comme on sait, remplacés l'un par l'autre : une quantité

suffisante de protéines remplace également les composés ternaires ; seul, l'élément azoté protéique est irremplaçable par les autres éléments.

Exp. XXI. — Nous prenons trois lots de rats et les soumettons aux trois régimes :

- 1^{er} lot — graisse et hydrocarbures,
- 2^e lot — graisse et protéines
- 3^e lot — hydrocarbures et protéines

la graisse étant du saindoux, l'hydrocarbure représenté par de l'amidon, les protéines obtenues en hachant du cœur de bœuf que l'on faisait ensuite bouillir et macérer, puis laver à l'alcool-éther.

Seul le *premier* lot subira une inanition vraie par suite de privation d'aliments azotés, donc — une *inanition protéique*. Le *second* lot pourra vivre indéfiniment, car, si la graisse, d'après l'opinion générale, ne se transforme pas en hydrocarbures, les protéines, au moins les protéines animales dont je me suis servi, peuvent donner lieu à une formation d'hydrocarbures. Le *troisième* lot ne souffrira pas non plus de son régime, car si les protéines ne semblent pas pouvoir se transformer en graisses (hors peut-être le cas d'empoisonnement au phosphore), les hydrocarbures peuvent produire des graisses en abondance. Donc, dans cette série d'expériences, il n'y a qu'un lot, le premier, qui pourrait nous donner une indication sur l'influence de l'inanition spéciale sur le thymus.

En fait, cette expérience ne donne aucune indication positive : en étudiant comparativement les thymus de neuf rats de deux mois partagés en trois lots et nourris de la manière décrite pendant une semaine dans une expérience et pendant deux semaines, dans deux autres, on ne constate aucune différence notable entre le volume du thymus, sa structure histologique, les manifestations de l'activité épithéliale chez ces rats et ceux de contrôle. Les rats à inanition protéique possédaient un thymus au moins aussi gros et lymphoïdique que ceux des autres lots. Seulement si l'on prolonge cette nourriture pendant un mois, on voit que l'inanition protéique commence à se manifester par des signes pathologiques et le thymus subit une infiltration grasseuse avec dissémination des lobules, mais sans que l'on puisse observer des images de sécrétion ou de la pycnose.

Exp. XXII. — Une autre série d'expériences a été basée sur les considérations suivantes. Si l'on nourrit trois lots — l'un, aux protéines, exclusivement ; l'autre, avec de la graisse seule ; un troisième, avec, seulement, des hydrocarbures, on obtiendra le résultat suivant : le *premier* lot assi-

milera l'aliment azoté et fabriquera les hydrocarbones nécessaires, mais sera en l'impossibilité de fabriquer des graisses ; il subira donc un régime *anadipique*. Le *second* lot souffrira d'*inanition protéique* et, en plus, restera *privé des hydrocarbones*, la graisse ne se transformant pas, dans l'organisme, en ces derniers. Le *troisième* lot sera simplement privé de *protéines*, car l'alimentation hydrocarbonée permet la formation de graisses.

Cette expérience donne des résultats plus probants que ceux de l'expérience précédente. Neuf rats du même âge que ceux d'expérience XXI sont nourris, ou avec du saindoux, ou avec de l'amidon, ou avec du muscle (cœur) bouilli, macéré, et lavé avec les solvants des graisses.

C'est le *premier* lot qui donne le résultat le plus intéressant, surtout quand on compare l'état du thymus de ces rats à l'alimentation protéique pure avec le thymus de ceux qui recevaient de la viande fraîche (rats carnivores) et qui avaient un thymus lymphoïdique. Ici, le thymus est assez fortement délymphoïdisé et, surtout, les images de sécrétion sont très multiples. L'épithélium est en pleine activité, de nombreux corps d'Hassal sont visibles, l'organe est fortement congestionné, ce qui se voit même à l'œil nu. Son volume est diminué par suite de délymphoïdisation, mais aucune dégénérescence graisseuse ne se manifeste. On trouve des naphthophiles, des mastzellen, mais pas d'éosinophiles.

Le *second* lot (rats nourris à la graisse seule) présente également un thymus en activité épithéliale ; il est congestionné, délymphoïdisé, et ressemble à celui des rats du premier lot. Les images de sécrétion sont nettes et nombreuses, les corps d'Hassal également. Toutefois, de la graisse l'envahit, ce qui, avec le tissu connectif en travées plus apparentes, le différencie des thymus du premier lot.

Seul le thymus des rats du *troisième* lot, comme c'était à prévoir d'après le résultat de l'expérience précédente, ne présente aucune particularité remarquable. Il est assez lymphoïdique et aucun signe histologique ne parle en faveur de l'exaltation de la fonction sécrétoire. C'est presque un thymus normal, comparable à celui des rats de contrôle.

Quelles sont les conclusions que l'on peut tirer de ces observations ? J'essaierai de le faire, tout en ne cachant pas ce qu'une pareille interprétation comporte d'incertain. Procédons par éliminations successives et supposons, en premier lieu, que le rôle de la sécrétion thymique soit d'aider à l'assimilation digestive — action kinasique sur la production des sucs digestifs, par exemple, — supposition, disons-le tout de suite, quelque peu gratuite, puisque les expériences d'inanition et de suralimentation

nous ont montré que la sécrétion thymique est exaltée précisément dans le cas où aucune sécrétion digestive n'est en jeu (jeûne). Si c'était ainsi, il pourrait se présenter trois possibilités théoriques : action sur la digestion des protéines (pepsine, trypsine), sur la digestion des graisses (lipase, stéapsine), action sur la digestion des hydrocarbures (ptyaline, amylase, invertine). La première possibilité exigerait une augmentation de la sécrétion thymique dans le cas de la nourriture protéique abondante : les expériences avec les rats carnivores contredisent cette supposition. La seconde possibilité — digestion des graisses — exigerait une augmentation de la sécrétion chez le lot 2 de la dernière série d'expériences. Nous constatons, en effet, qu'il en est ainsi. La troisième possibilité exigerait une augmentation de sécrétion dans le lot 3 de la même expérience ; les faits contredisent cette supposition.

Donc, si la sécrétion thymique active un ferment, facilite une digestion, cela ne peut être que celle des *graisses*.

Voyons, maintenant, une autre série de suppositions : celles où l'on attribuerait au thymus — d'après les phénomènes que l'on observe en lui, pendant l'inanition, — un rôle dans le processus de l'utilisation des réserves de l'organisme pendant cette période critique. Les réserves de l'organisme sont ou de nature hydrocarbonées (glycogène) ou de nature grasseuse (tissu cellulaire grasseux), ou de nature protéique (sans forme organique spéciale). Si c'était à l'assimilation du glycogène (transformation en glucose, assimilation de la glucose) qu'aiderait le thymus, nous devrions nous attendre à voir sa sécrétion s'exagérer dans le cas du lot 2 de la seconde expérience, lot subissant, en plus de l'inanition protéique, une inanition hydrocarbonée. En effet, le thymus de ce lot présente des signes de sécrétion, qui sont pourtant explicables également par l'hypothèse d'une assimilation grasseuse, comme nous l'avons vu tout à l'heure. Si c'était dans l'assimilation des réserves grasses que consisterait le rôle de la sécrétion thymique, nous devrions voir celle-ci s'exalter, dans le cas du régime anadipique — lot 1 (2^e expérience). En effet, ici aussi, la sécrétion est augmentée. Enfin, si c'était à l'utilisation des réserves protéiques que serait préposée la sécrétion thymique, nous la verrions s'exagérer dans les cas d'inanition protéique, ce qui n'a pas lieu, comme nous l'avons vu.

Donc, si c'est à l'utilisation des réserves organiques qu'aide la sécrétion thymique, nous sommes autorisés à présumer aussi bien une action sur les réserves hydrocarbonées que sur les réserves grasses. A ceci

est à ajouter la possibilité d'une action sur la digestion des graisses, durant l'alimentation par ses substances.

C'est afin d'aider au choix entre ces possibilités qu'ont été instituées les expériences suivantes.

Dans les expériences précédentes, les aliments qui composaient les régimes différents étaient donnés à volonté — en quantité supérieure au besoin des rats ; dans les expériences qui suivent, certains éléments ont été dosés.

Exp. XXIII. — 1 lot de rats reçoit : graisse à volonté, 1 décigr. de protéines par jour ;

2^e lot de rats reçoit : 1 décigr. de protéines et 1 gr. d'hydrocarbure par jour ;

3^e lot de rats reçoit : graisse et hydrocarbure à volonté.

Le premier lot sera privé d'hydrocarbures, car les graisses n'en donnent pas et la quantité minime de protéine qu'ils reçoivent est juste suffisante pour couvrir les pertes en substances azotées. Le second lot sera dans la nécessité d'attaquer ses réserves graisseuses, car les protéines et hydrocarbures qu'ils reçoivent ne suffiront pas à la consommation organique journalière. Le troisième lot de rats, quelle que soit la dose de composés ternaires qu'ils reçoivent, subira l'inanition protéique.

Réalisée durant dix jours sur douze rats de six semaines d'âge, l'expérience donne : chez les quatre rats du premier lot, un thymus assez volumineux, lymphoïdique, sans signes de sécrétion particulièrement multiples. Chez les rats du second lot, thymus peu volumineux, congestionné, fortement délymphoïdisé, à nombreuses images de sécrétion, des corps d'Hasal en formation, etc. Chez les quatre rats du troisième lot, le thymus présente sensiblement le même aspect normal que dans le premier lot.

Une donnée positive se dégage de cette expérience. C'est seulement dans le lot qui a été obligé de procéder à l'utilisation des réserves graisseuses, que de nombreux signes de sécrétion thymique ont été constatés. Dans les autres cas, rien de tel. Mais, si la question de l'influence de la privation de protéines sur le thymus se résout dans tous les cas négativement, on peut objecter que l'utilisation des réserves hydrocarbonées n'a pas eu lieu dans le premier lot, sa ration alimentaire (graisse à volonté et 0,1 gr. de protéine) étant caloriquement suffisante, sans qu'il y ait nécessité de recourir à l'utilisation du glycogène de réserve. Cette objection a sa valeur et, pour trancher la question, il est nécessaire d'avoir recours

à un procédé direct permettant d'obtenir un thymus appartenant à un animal en pleine utilisation de ses réserves hydrocarbonées. Un tel procédé existe — c'est l'action du froid, grâce auquel il est possible de faire utiliser rapidement à un animal la presque totalité de son glycogène.

Exp. XXIV. — Durant les jours de neige de 1913, on a fixé quatre jeunes rats de manière à les maintenir immobiles, et on les a exposés, mouillés, à la température extérieure. L'abdomen de deux rats est recouvert d'une couche de neige et ils meurent au bout de 35 à 45 minutes. Les deux autres sont mourants au bout de 2 heures, quand survient l'autopsie.

Le thymus de tous ces rats ne présente ni macroscopiquement, ni au point de vue histologique, aucune particularité ; il n'y a ni commencement de délymphoïdisation, ni images de sécrétion, ni congestion ; en un mot, l'organe des rats refroidis est pareil à celui des rats normaux du même âge. Le résultat est donc négatif et nous pouvons dire que le processus de l'utilisation active des réserves hydrocarbonées, provoqué dans ce cas par le froid, n'a aucune influence sur la sécrétion thymique.

Le tableau de la page 190 résume les expériences avec l'alimentation différentielle et l'action du froid.

De ce tableau découlent les conclusions suivantes : l'inanition générale, comme on le sait, provoque la sécrétion thymique ; parmi les formes d'inanition spécialisée, l'inanition protéique n'a pas d'influence sur la sécrétion. L'inanition hydrocarbonée pure ne provoque pas de sécrétion ; mais elle la provoque dans le cas où elle est combinée avec l'inanition protéique, par suite d'absorption exclusive de graisse. L'utilisation des réserves hydrocarbonées, par suite de refroidissement, ne provoque pas, non plus, de sécrétion thymique.

La privation en graisse (= utilisation de réserves graisseuses) provoque la sécrétion thymique dans tous les cas. Cette dernière constatation permet de présumer avec quelque peu de certitude un rôle de la sécrétion épithéliale du thymus dans le métabolisme des graisses durant l'inanition.

En effet, c'est durant les premières heures de jeûne que les réserves hydrocarbonées de l'organisme sont consommées. Et on sait que le thymus ne subit pendant les premières heures de jeûne aucune modification notable surtout en ce qui concerne la sécrétion épithéliale. Un jeûne plus prolongé fait diminuer les réserves graisseuses de l'organisme ; c'est principalement au dépens de ces graisses de réserve que vit l'animal pendant l'inanition proprement dite. Nous n'avons pas besoin de rappeler qu'à ce

moment le thymus subit une série de modifications remarquables dont l'exaltation de l'activité sécrétoire forme un des principaux phénomènes. L'inanition protéique vraie ne commence que quand le jeûne a été déjà

EXP.	LOTS	RÉGIME	SUBSTANCES DONNÉES ET FORMÉES	SUBSTANCES MANQUANTES	ÉTAT DE L'ÉPITHÉLIUM THYMIQUE
XXI	1	Saindoux et amidon.	Graisses et hydrocarbones.	Protéines.	Pas de sécrétion.
	2	Saindoux et muscle pur.	Graisses et protéines; hydrocarbones formés aux dépens des protéines.	0	Pas de sécrétion.
	3	Amidon et muscle pur.	Hydrocarbones et protéines; graisses formées au dépens des hydrocarbones.	0	Pas de sécrétion.
XXII	1'	Muscle pur.	Protéines et hydrocarbones, formés à leur dépens.	Graisses.	Sécrétion.
	2'	Saindoux.	Graisses.	Protéines, hydrocarbones.	Sécrétion.
	3'	Amidon.	Hydrocarbones et graisses, formées à leur dépens.	Protéines.	Pas de sécrétion.
XXIII	1''	Saindoux et 0,1 gr. de muscle pur.	Graisse et protéines.	Hydrocarbones.	Pas de sécrétion.
	2''	1 gr. d'amidon; 0,1 gr. de muscle pur.	Hydrocarbones et protéines.	Graisses.	Sécrétion.
	3''	Saindoux et amidon.	Graisses et hydrocarbones.	Protéines.	Pas de sécrétion.
XX		Viande fraîche.	Protéines, hydrocarbones et graisses.	0	Pas de sécrétion.
XIX		Inanition absolue.	0	Protéines, hydrocarbones et graisses.	Sécrétion.
XXIV		Refroidissement.	0	Hydrocarbones brûlés.	Pas de sécrétion.

La « sécrétion » correspond dans tous les cas à une délymphoïdisation du thymus.

très prolongé (saut brusque de l'élimination d'urée); à ce moment l'activité sécrétoire du thymus est en déclin chez l'animal presque moribond.

On voit donc que l'histophysiologie du thymus de l'animal inanitié cadre bien avec son rôle présumé d'agent actif du métabolisme des réserves grasses. Reste à expliquer dans ce cas les résultats de l'expérience du

lot 2' de la deuxième série, où une exaltation de sécrétion est constatée par suite d'alimentation grasseuse exclusive. Je ne crois pas violer les faits en cherchant l'explication de ceci non du côté de la simultanéité des inanitions protéiques et hydrocarbonées, mais simplement dans le fait que le thymus, jouant un rôle dans le métabolisme des graisses dans l'organisme, devient fonctionnel quand tout le travail de digestion et d'assimilation porte exclusivement sur ces substances — comme cela a lieu dans cette expérience.

Comme résultat général des expériences avec l'alimentation différentielle, nous pouvons envisager la probabilité d'existence dans la sécrétion thymique d'un agent de la transformation des graisses de l'organisme.

J'ai cherché à en obtenir la certitude par les expériences suivantes.

§ 29. — ACTION D'EXTRAIT THYMIQUE IN VIVO

EXP. XXV. — Un jeune rat de deux mois et demi est inanitié pendant 24 heures, son thymus est broyé avec du sable stérile et de l'eau salée à 0,8 p. 100; l'extrait est décanté et injecté dans la région inguinale gauche d'un autre rat; au bout de 2 heures, on injecte les deux régions inguinales avec de l'osmium à 1 p. 100, prélève les parties graisseuses et les fixe dans le mélange d'Altmann. On compare sur coupe la région inguinale gauche qui a reçu injection d'extrait thymique, et celle de droite — normale. Dans la région gauche, on voit une régression très certaine du tissu graisseux : des cellules graisseuses sont manifestement revenues sur elles-mêmes, nombreuses sont celles qui, au lieu d'un grand globule noir, n'en montrent que deux ou trois de dimensions plus petites; plusieurs, — et précisément là où la fixation a été très bonne, — n'ont pas été noircies par l'osmium et se présentent sous forme de vides entourés de plasma; le tissu graisseux est non seulement congestionné, mais parsemé de granulocytes; dans les vaisseaux et dans le tissu conjonctif général, on remarque d'assez nombreux grains noirs très petits, dont je ne saurais dire s'il s'agit de gouttelettes de graisse ou de précipité banal d'osmium. La région inguinale gauche est normale et ne présente pas de régression quelconque grasseuse.

EXP. XXVI. — On répète l'expérience en injectant l'extrait thymique d'un jeune rat, inanitié pendant douze heures, à une vieille ratte. L'endroit est toujours la région inguinale où l'injection pénètre bien et où la graisse est bien localisée; on prélève au bout d'une heure la partie

injectée, on en étudie *in vivo* une partie, fixe une autre au formol ; cette pièce fixée est coupée par congélation et par le procédé à la gomme-gélatine.

L'étude *in vivo* ne montre pas grand'chose au point de vue histologique, mais ce que l'on constate par addition de colorant, c'est une teinte violette, caractéristique du mélange Bleu de Méthylène — Rouge Neutre, et un virage du Bleu d'Alizarine. Les nuances obtenues sont celles qui se produisent dans un milieu à réaction acide ; je ne suis pas éloigné de croire que cela est dû à la mise en liberté d'une certaine quantité d'acides gras. Les coupes à congélation et à la gomme-gélatine ont été colorées au Soudan III ; ici on voit nettement que de nombreuses cellules graisseuses ne contiennent plus de globules caractéristiques ; tantôt les cavités sont encore arrondies, tantôt la membrane cellulaire est appliquée contre le noyau de la cellule vide. L'aspect du tissu est tel comme on l'obtient quand la graisse a été mal fixée dans une pièce et ensuite partiellement extraite par les solvants d'une inclusion. On peut constater que c'est à l'endroit de l'injection même, reconnaissable par un extravasat d'un vaisseau lésé, que l'action destructive sur les cellules graisseuses a été à son maximum. Dans la région inguinale qui sert de contrôle, l'aspect du tissu graisseux est absolument normal.

EXP. XXVII. — On répète l'expérience avec l'extrait thymique d'un rat non inanitié ; après deux heures les phénomènes de destruction sont plus faibles que dans la première expérience, mais néanmoins, manifestes : les cellules graisseuses ne sont détruites qu'autour de l'endroit de l'injection.

EXP. XXVIII et XXIX. — On injecte de l'extrait de thymus d'un rat nouveau-né ; la destruction graisseuse est très peu marquée. Elle est également non appréciable avec l'extrait thymique chauffé à 75°. D'autre côté j'ajouterai que dans quelques expériences où des rats recevaient journellement 0,5 cc. de macération de thymus conservée sous toluol, les animaux mouraient au bout de quelques jours d'injections. Au début des injections, un rat pesait 16,5 gr., le jour de la mort 11,2 ; un autre pesait 17,5 gr. — pesait mort 9,5. Tous les deux présentaient des symptômes de cachexie et un amaigrissement très accentué.

EXP. XXX. — Quelques lambeaux des tissus graisseux de rat sont mis dans une éprouvette contenant de l'extrait thymique frais ; le tube est mis durant 1 heure à l'étuve à 37°, au bout de ce laps de temps on fixe les lambeaux à l'osmium et constate sur coupe l'absence de toute

destruction graisseuse. Le liquide ne montrait d'ailleurs pas de réaction acide.

Il est permis de conclure de ces expériences que l'extrait thymique possède une action destructive sur les éléments graisseux de l'organisme. Le thymus des rats inanitiés et des adultes est plus actif que celui des animaux bien nourris et des rats très jeunes ; le chauffage inhibe l'action destructive, la filtration à travers papier n'a pas d'influence.

Il s'agit donc d'une substance termolabile soluble dans l'eau ; cette substance ne développe son action que dans l'organisme vivant et non *in vitro*. J'en conclus que nous avons ici affaire non pas à un ferment lipolytique proprement dit, mais à une substance activatrice des lipases.

Cette action se surajoute donc à l'existence d'une substance nucléolytique que nous avons constatée dans les expériences avec l'extrait thymique des chiens et dont la présence est confirmée par le résultat analogue des expériences pareilles chez le rat.

Une constatation hématologique intéressante a été faite sur les rats qui ont reçu en injections souscutanées des émulsions cellulaires obtenues en dissociant dans de la liqueur physiologique un thymus d'animal de la même espèce. Cette sorte de *greffe liquide* a pour résultat l'apparition dans le sang d'un très grand nombre de plaquettes sanguines. Il ne s'agit pas ici d'une confusion avec des débris cellulaires banaux, car ces plaquettes étudiées dans le sang prélevé à l'aide de pipettes paraffinées, fixé et coloré avec toutes les précautions nécessaires, montrent bien l'aspect caractéristique de thrombocytes avec bords irréguliers, masse centrale azurophile, présence par amas, etc. On connaît l'incertitude qui règne en ce qui concerne l'origine de ces éléments ; or, dans le cas de ces greffes liquides, on voit souvent des images de leucocytes polymorpho-nucléaires neutrophiles, avec des pseudopodes volumineux et comme en train de se détacher de la cellule. Les images observées me font croire que ces restes de corps protoplasmiques de leucocytes désagrégés pourraient durant quelques temps subsister dans le sang sous forme d'éléments indépendants, très labiles, comme cela se conçoit pour un élément incomplet, possédant une tendance à l'agglomération comme tout débris cellulaire et portant dans leur centre un grumeau colorable de nature probablement non chromatinique, mais n'étant qu'un reste plus ou moins transformé des granulations primitives de la cellule désagrégée. La crise hémato-blastique provoquée par la greffe thymique liquide ne serait alors qu'une manifestation de la destruction leucocytaire occasionnée par celle-ci.

§ 30. — INFLUENCE DE DIVERS AGENTS SUR LA STRUCTURE
DU THYMUS

Nous avons déjà eu l'occasion d'étudier l'action d'un agent physique — le froid : le résultat est négatif quand l'application est intensive et de courte durée. Il se rapproche du résultat de l'inanition quand l'animal est exposé à une température basse, supportable durant un temps assez long :

Exp. XXXI. — Ainsi une portée de jeunes rats de trois semaines exposés pendant cinq jours à la température variable entre 3° au-dessus et 1° au-dessous de zéro, présentent des thymus délymphoïdisés par comparaison avec les animaux de contrôle du même âge conservés dans une pièce chauffée. L'aspect est le même que si l'on avait soumis ces animaux à une inanition lente et progressive à laquelle l'action du refroidissement prolongé peut être, en effet, physiologiquement comparée.

Exp. XXXII. — Un autre agent physique dont j'ai étudié l'action sur le thymus a été le *radium*. J'avais à ma disposition un tube avec 0,10 gr. de sel de radium dont le pouvoir était indiqué comme égal à 10.000 et qui influençait nettement la plaque photographique protégée. J'adaptais ce tube cousu dans une sorte de gilet sous le thorax de rats d'un mois d'âge. Un rat l'a porté durant trois jours, un autre durant une semaine, un troisième pendant dix jours. Tous les rats irradiés présentaient de la perte de poils à l'endroit correspondant à la place du tube ; une expérience de contrôle avec un tronçon de tube de verre adapté de la même manière n'a pas donné de perte de poils et le thymus de cet animal était normal. Chez les animaux irradiés, au contraire, le résultat histologique était chez tous du même signe et d'autant plus d'intensité que la durée de l'expérience a été plus longue : c'est surtout dans la régression numérique des lymphocytes thymiques que consistait le phénomène principal. On voyait en même temps les cellules du réticulum connectif phagocyter les débris pycnotiques nombreux - ce n'était donc pas par émigration, mais par destruction sur place que le thymus s'appauvissait en éléments lymphoïdes ; mais un autre phénomène que, d'ordinaire, l'on observe pendant la délymphoïdisation — je veux parler des images d'englobement, de sécrétion, de formation de corps d'Hassal — manquait complètement dans les thymus irradiés. L'action du radium sur l'épithélium était nulle et la destruction des lymphocytes était certainement due à l'action directe des rayons. En rapprochant ces résultats avec les expériences

de RUDBERG, AUBERTIN et BORDET, REGAUD et CREMIEU, BECLÈRE et FIGACHE, sur l'influence des rayons de Röntgen sur le thymus, je crois pouvoir conclure à l'action spéciale des rayons β et γ du radium, qui seuls sont suffisamment pénétrants pour pouvoir agir dans les conditions de mes expériences et présentent également d'autres analogies avec les rayons X. L'action du radium sur le thymus s'expliquerait donc par la présence parmi ses radiations des rayons comparables à ceux du tube de Crooks et produisant le même effet physiologique.

EXP. XXXIII. — J'ai parlé dans le § 18 de l'action excito-sécrétoire de la pilocarpine sur le thymus. Un autre agent excitateur — le courant induit de la bobine de Ruhmkorff a été également appliqué par moi au thymus du rat. Ce procédé dont a essayé HAMMAR pour obtenir la contraction des myoïdes du poulet, ne lui a pas donné de résultat. Moi, de mon côté, en essayant d'exalter la sécrétion thymique par ce même procédé, ne suis pas arrivé à des résultats plus heureux : l'épithélium est resté réfractaire à l'action du courant interrompu assez fort, directement appliqué à l'organe : le seul résultat histologiquement appréciable était une nécrose localisée aux endroits d'application prolongée des électrodes ; donc, jusqu'à nouvel avis, le thymus doit être considéré comme réfractaire à l'action excito-sécrétoire du courant électrique.

EXP. XXXIV. — Par suite d'une série d'expériences faites en collaboration avec M. le professeur C. GERBER, j'ai eu l'occasion d'observer l'action sur le thymus de rats d'âges divers d'un certain nombre d'alcaloïdes. Ont été injectées des doses diverses de sels de : aconitine, atropine, strophantine, strychnine, vératrine, et le curare.

Le résultat était nul avec l'aconitine, la strophantine, la strychnine et le curare. La vératrine et la pilocarpine d'un côté, l'atropine de l'autre, ont donné lieu à des observations intéressantes. Les expériences avec ces deux derniers alcaloïdes ont été reprises et m'ont donné les résultats suivants : la pilocarpine, comme nous l'avons déjà vu chez le chien, sous forme de chlorhydrate, possède une action incontestable sur l'épithélium thymique ; à condition de ne pas dépasser chez le rat la dose de 1 milligr. par 10 gr. de poids, on voit se produire les mêmes phénomènes de sécrétion épithéliale exaltée, qui ont été décrites en détail chez le chien. La dose dépassée, on ne voit aucun signe de destruction cellulaire dans le thymus et l'exaltation de la fonction sécrétoire manque. Les meilleurs résultats ont été obtenus en injectant 1,5 milligr. de chlorhydrate de pilocarpine à un jeune rat de 30 gr. de poids, fixation — une demi-heure après l'injection.

La vératrine produit un effet qui peut être comparé à celui de la pilocarpine ; on voit également une exagération de la sécrétion, mais le dosage exact n'a pas été déterminé. D'autre côté, l'atropine (sulfate de) doit conserver par rapport au thymus la même réputation d'antagoniste de la pilocarpine qu'elle doit déjà à son action inhibitive envers d'autres glandes :

Exp. XXXV. — On injecte à un rat de deux mois (37 gr.) 1 cc. d'une solution de sulfate d'atropine à 0,5 % ; vingt minutes après, le thymus est fixé au BENDA.

On obtient des préparations contenant une telle abondance de mitochondries punctiformes que le procédé à l'atropine semble être de choix pour leur mise en évidence. En même temps, — aucune image de sécrétion, ni de délymphoïdisation, — la cellule épithéliale est dans un repos complet ; elle est bourrée de mitochondries qui ne se transforment pas en produit de sécrétion et semblent s'amasser dans la cellule. Le nombre de lymphocytes et la structure générale du thymus sont normaux. Répétée avec des doses plus fortes, jusqu'à 8 milligr., l'expérience produisait les mêmes effets ; les doses très fortes (plus d'un décigr.) tuaient rapidement le rat sans qu'on observe des modifications caractéristiques de son thymus ; les doses plus faibles que 1 milligr. par 10 gr. de poids ne sont pas efficaces.

Exp. XXXV. — Il restait d'injecter simultanément les deux alcaloïdes ; c'est ce qui a été fait sur deux rats auxquels on a injecté à quelques instants d'intervalle la même dose de 3 milligr. de pilocarpine et de 6 milligr. d'atropine ; les deux rats tués une demi-heure après présentaient des thymus complètement normaux avec quelques images de sécrétion et un développement moyen du chondriome. Le seul phénomène à noter était un commencement de congestion thymique qui n'avait rien de particulier, car d'autres organes, foie, rein, intestin, l'étaient également. On peut conclure de ces expériences que l'épithélium thymique est soumis aux mêmes lois physiologiques que les autres épithéliums glandulaires de l'organisme, en ce qui concerne l'action d'alcaloïdes spécifiques envers la sécrétion.

Exp. XXXVI. — J'ai également essayé de nourrir des rats avec du thymus de veau ; quatre rats recevaient journellement 20 gr. de thymus frais de veau autant dégraissé que possible ; les animaux supportaient parfaitement bien cette sorte de nourriture et présentaient des signes d'engraissement et de pléthore. Le tableau de la page 197 donne les chiffres

de l'augmentation pondérale qu'ils présentaient par comparaison avec les rats de contrôle nourris de manière habituelle :

EN GRAMMES :	RATS THYMOPHAGES				RATS DE CONTROLE			
	♂	♂	♀	♀	♂	♂	♀	♀
Poids initial.....	76	94	65	102	73	98	66	104
Poids après 1 semaine.....	84	99	79	113	78	98	73	107
Poids après 2 semaines.....	100	113	118	121	95	108	86	114
Poids après 1 mois.....	119	140	132	144	104	106	95	120

Le thymus des animaux thymophages était un thymus en tout comparable aux animaux à suralimentation carnée et en général à celui des animaux suralimentés. L'organe était fortement lymphoïdisé et son épithélium se transformait en grand nombre en cellules foncées. Des mitoses épithéliales typiques n'ont pas pu être trouvées malgré des recherches répétées ; en général, il me semble que c'est à une confusion avec les mitoses connectives du troisième type (§ 10) qu'est due la prétendue constatation d'une multiplication épithéliale active chez les animaux à thymus lymphoïdique. On voit en tout cas, que la thymophagie n'est nullement nocive pour l'animal, — au contraire.

Enfin, les thymus d'une grande série de rats ayant reçu des injections sous-cutanées de divers ferments et glucosides d'origine végétale et animale, ont été étudiés au point de vue de leur structure fine.

Ils provenaient d'expériences faites en ma collaboration par MM. les professeurs A. BERG, C. GERBER et le Dr H. GUIOL ; les substances injectées ont été :

Suc de *Ecbatium Elaterium*

Latex frais ou bouillis de : *Ficus coronata*,

—	—	<i>Broussonetia papyrifera</i> ,
—	—	<i>Maclura aurantiaca</i> ,
—	—	<i>Morus alba</i> ,
—	—	<i>Morus nigra</i> ,

Pepsine *Poulenc*.

Trypsine *Merck*.

Les injections sous-cutanées chez les rats n'avaient en général aucune influence marquée sur la structure thymique hormis une congestion constatée avec l'élatérine et la trypsine.

Au contraire, les injections sous-péritonéales de latex de *Ficus coronata* m'ont permis de faire des constatations intéressantes concernant la production artificielle de formes cellulaires irritatives, concentriquement striées, en dehors du thymus. Je reviendrai sur ces observations au § 49, quand je traiterai en détail des diverses formes myoïdes du thymus.

CHAP. III. — Évolution du thymus des rongeurs

§ 31. — LA SUBSTITUTION GRAISSEUSE ET LA GLANDE HIBERNALE

Nous rencontrons chez la plupart des Rongeurs, rats, souris, gerboises, — en moindre développement chez le cobaye et le lapin — une formation périthymique qui a déjà donné lieu à de multiples confusions par son aspect macroscopique se rapprochant de celui du thymus. Mais même l'aspect microscopique peut être trompeur quand nous avons devant nous non un thymus bien délimité de jeune, mais un organe d'adulte entouré et pénétré de graisse. Nous voyons à côté du thymus des lobules graisseux dont la structure générale et la division rappellent les dispositions du thymus ; il est vrai que les cellules de cette glande hibernale sont moins infiltrées de graisse que ceux que nous trouvons à proximité et entre les restes du parenchyme thymique, mais cette particularité n'a rien d'absolu et l'on rencontre des exemplaires de rongeurs, tels que la gerboise, chez qui il est vraiment impossible de dire où finissent les lobules thymiques et où commence la glande hibernale. Parfois même, on trouve des infiltrations lymphoïdes dans un lobule appartenant indubitablement à cette dernière.

L'origine de la glande hibernale est à chercher dans le mésenchyme indifférencié de la partie rétrosternale de l'embryon et l'on ne saurait considérer cet organe comme de provenance épithéliale ainsi que certains auteurs ont eu tendance à le faire ; néanmoins, les relations entre la glande hibernale et le thymus sont des plus intimes et il existe une certaine corrélation dans les modifications que subissent, chacun de son côté, les deux organes.

Le maximum du développement de la glande hibernale aussi bien au point de vue de son volume qu'au point de vue de la surcharge graisseuse

de ses cellules correspond à l'apogée de la lymphoïdisation thymique. Au contraire, dès que par suite d'interventions expérimentales ou par suite de conditions biologiques générales, le thymus subit une délymphoïdisation, la glande hibernale est le premier organe qui modifie parallèlement



FIG. XIX. Thymus de fœtus de Souris, entouré de lobules de la glande hibernale. Obj. A, Oc. 2.

sa structure : avant que les autres réserves graisseuses disséminées dans le corps soient touchées, nous voyons une diminution de la quantité et du volume des globules graisseux qui remplissent les cellules de la glande hibernale. Autrement dit, l'activité épithéliale du thymus a une répercussion immédiate sur l'organe de réserve le plus proche du thymus et cette action se manifeste par une destruction de ses inclusions graisseuses ; on pourrait objecter qu'il s'agit d'une simple coïncidence, l'inanition agissant d'une manière spéciale sur chacun des deux organes, sans qu'il y ait lieu de chercher un lien quelconque entre les deux phénomènes et d'attribuer à l'un le rôle de cause agissante envers l'autre. La coïncidence n'en est pas moins significative, surtout dans la lumière des expériences citées dans le § 29 concernant l'action de l'extrait thymique sur les graissés.

De même que nous l'avons vu chez le chien, le thymus comme organe persiste chez le rat durant toute la vie ; la seule différence morphologique entre le thymus d'un jeune et celui d'un adulte consiste en un arrêt de l'augmentation du volume de l'organe, fait qui coïncide avec l'époque de maturité et l'arrêt général du développement organique. A partir de

ce moment, la masse totale du parenchyme thymique n'augmente plus et son évolution ultérieure sera sous la dépendance des conditions biologiques générales de l'existence de l'animal. Si celui-ci est dans de bonnes conditions de nutrition, cas normal pour les rongeurs domestiqués, nous ne tarderons pas à percevoir une surcharge graisseuse générale de l'organisme ; la glande hibernale subit cette surcharge et le tissu conjonctif péri-thymique de même origine que la glande hibernale est également apte à se charger de graisse ; c'est ainsi que commence la substitution graisseuse dans le thymus des rongeurs : le tissu conjonctif qui non seulement l'entoure, mais constitue un de ses composés, — le réticulum adénoïde — élabore des gouttelettes graisseuses, augmente de volume, sépare, isole et disperse les lobules thymiques. Mais toute autre est l'évolution chez les animaux sujets à l'inanition périodique, tels les rongeurs en liberté.

§ 32. — LE « FONDS THYMIQUE » ET LA RÉSISTANCE A L'INANITION.
LA CASTRATION

Nous avons vu que la multiplication des éléments épithéliaux du thymus est très peu active, pour ne pas dire nulle, et ceci aussi bien dans le thymus lymphoïdisé que dans le thymus en état de délymphoïdisation. Cependant, si dans le premier cas quelques cellules épithéliales deviennent foncées et dégénèrent, une destruction fonctionnelle et importante comme nombre n'a lieu que dans le thymus de l'animal jeûneur. Cette destruction est définitive et les cellules épithéliales qui ont accompli leur cycle sécréteur et vital, ne sont pas remplacées par des éléments épithéliaux frais ; dans ce sens, nous avons le droit de parler d'un « fonds thymique » très épuisable, mais peu renouvelable ; de ces considérations découlent des conclusions concernant les conséquences du jeûne prolongé et habituel chez l'animal en état d'évolution organique.

EXP. XXXVI. — Si nous prenons un jeune rat de quatre semaines et lui faisons subir une inanition chronique durant un temps assez long pour qu'une grande partie de son épithélium thymique soit épuisé, à quoi l'on arrive en le maintenant à un régime de lait coupé d'eau pendant deux semaines, nous verrons dans la suite que l'animal ne se remettra jamais complètement ; même en lui donnant ensuite de la nourriture à profusion on pourra toujours le reconnaître des animaux de la même portée par son aspect malingre qui, s'il agissait d'une autre espèce, ferait parler de « faiblesse

congénitale », « chlorose », etc. Mais ce qui caractérisera surtout l'état spécial dans lequel se trouve l'animal, ce sera un essai de nouvelle inanition : tandis qu'un rat de la même portée la subira d'une manière normale, le rat « pré-inanitié » succombera dans la seconde ou troisième journée. La première inanition, loin de lui avoir conféré une « immunité » envers l'inanition, un « entraînement » dans le jeûne, semble l'avoir prédisposé à subir avec violence l'influence morbide de ce dernier.

L'explication est peut-être simple et je suis enclin à la chercher dans l'appauvrissement irrémédiable du fonds épithélial du thymus produit par la première inanition. Si la sécrétion thymique, comme nous pensons, intervient dans l'utilisation des réserves organiques, en l'activant, il est compréhensible que l'animal à fond épithélial réduit se trouve dans les conditions les plus mauvaises pour subir une nouvelle attaque de l'inanition, bien que ses réserves graisseuses aient été reconstituées ; il meurt d'« inanition interne », ne pouvant à temps et de manière nécessaire utiliser ses réserves devenues inutiles ; en effet, chez les rats inanitiés une seconde fois, et morts par suite de cette inanition, l'état du tissu graisseux, même de celui de la glande hibernale, n'indiquait aucune consommation interne.

Pourtant, les observations sur les jeûneurs périodiques tels que les rongeurs en liberté semblent contredire ces données ; en effet, ils subissent des inanitions répétées et multiples et ceci sans qu'ils semblent souffrir de leur succession. On oublie qu'il s'agit dans tous ces cas d'un animal parfait ayant accompli la période critique du développement postembryonnaire, puisque déjà en maturité ; la première période d'inanition biologique — hibernale ou estivale selon les latitudes — ne survient que quand le jeune animal est déjà en état de la supporter, ayant achevé à ce moment son évolution organique.

Sous ce point de vue, les résultats des expériences de castration peuvent être interprétés autrement qu'à l'aide de l'explication que donnent leurs auteurs, c'est-à-dire d'une relation fonctionnelle entre le thymus et les glandes génitales.

Un animal châtré est un individu relativement suralimenté, car la cause d'un mode de dépense énergétique est abolie chez lui en tant qu'organe et en tant que mobile d'action ; on connaît la facilité avec laquelle les animaux ayant subi cette opération constituent des réserves graisseuses considérables et déjà les observations anciennes de WHARTON rapprochaient l'état du thymus, d'un côté chez les animaux entiers et les ani-

maux au repos, de l'autre chez les animaux châtrés et ceux fournissant un travail. Ces observations s'approchaient singulièrement de la vraie solution de cette question : le thymus volumineux et lymphoïdique de l'animal privé de glandes génitales ressemble à celui de l'animal suralimenté. On a constaté également que la régression thymique débute dans les conditions normales à un moment où l'animal entre en maturité sexuelle et que la castration éloigne le début de la régression thymique. Pour comprendre ceci il ne faut pas perdre de vue la différence considérable qui existe entre l'intensité du métabolisme du jeune et de l'adulte. Ainsi, tandis qu'un cheval adulte consomme 11,3 kg. cal. par jour, un cheval nouveau-né en consomme 26,56 et double de poids en 60 jours ; parmi les rongeurs, la souris double son poids dans les premiers quatre jours qui suivent la naissance (M. RUBNER). On conçoit donc que dans ces conditions de métabolisme accentué, la consommation organique d'un jeune animal est incomparablement plus active que celle d'un animal parvenu au terme de sa croissance et ceci nous explique le rôle considérable que joue chez le premier un organe essentiel de la régularisation du métabolisme interne qu'est le thymus.

La castration, hormis la rupture de l'équilibre au profit de suralimentation qu'elle apporte, se fait sentir également par l'influence qu'elle exerce envers le phénomène de la continuation de la croissance organique. Chez les animaux châtrés, les cartilages des os longs ne s'ossifient que tardivement et, ainsi que je l'ai observé, par exemple, sur des chats, ils acquièrent une taille supérieure à celles de leurs congénères normaux ; des faits analogues s'observent chez d'autres espèces (M. CAULLERY). Il n'y a donc rien d'étonnant si à cette persistance de condition infantile correspond une persistance de l'aspect, du volume et du rôle infantile du thymus.

§ 33. — LE THYMUS ET LA PARABIOTIE

J'ai essayé de préciser cette différence entre le rôle plus important de l'organe chez le jeune et le rôle moins important qu'il joue chez l'adulte par des expériences de parabiose (union siamoise) entre des jeunes et des vieux rats.

EXP. XXXVII. — On prend deux rats de plus de deux ans d'âge provenant d'une même portée connue et présentant le jaunissement de poils caractéristique des vieux rats blancs. Un rat est sacrifié et son

thymus prélevé comme pièce de contrôle, l'autre subit l'opération suivante : après avoir rasé le dos on y pratique au milieu une incision de 3 cm. de longueur qui sectionne le derme et la couche musculaire profonde. En même temps on pratique une ouverture longitudinale de mêmes dimensions dans la paroi ventrale d'un jeune rat de trois semaines d'âge, ouverture qui met à nu l'intestin. Les lèvres des deux plaies sont souturées les unes aux autres de manière que le jeune rat soit placé sur le dos du vieux et que la cavité péritonéale du premier communique directement avec les espaces intermusculaires du dos du second ; on est obligé d'attacher les pattes du petit rat à la peau du grand par des sutures pour éviter les torsions et les glissements ; on prend également les précautions nécessaires pour éviter la souillure des plaies par les déjections du jeune rat. La soudure s'effectue au bout de deux à trois jours par première intention et les animaux se portent bien, sans que le vieux rat essaye de se libérer de son fardeau (essais qui rendent impossible l'opération sur d'autres espèces, le chien, par exemple). Les deux rats font preuve d'un grand appétit et plusieurs personnes me font part de leur impression — que le grand rat ne présente plus l'oppression respiratoire commune chez les rats âgés. On laisse vivre le couple pendant deux semaines et le sacrifie ensuite ; on constate que les parois du corps du jeune et du vieux se sont parfaitement unies et vascularisées, que l'intestin du premier forme hernie dans le dos de l'autre et y a même contracté quelques adhérences ; la communion humorale entre les deux animaux n'a donc rencontré aucun obstacle.

Le thymus du jeune rat ne présente aucune particularité notable ; c'est un thymus normalement lymphoïdisé, caractéristique pour un rat de cet âge ; l'influence de l'union siamoise sur le thymus du jeune est donc nulle et ceci indique l'absence d'une substance thymotoxique dans l'organisme des animaux adultes.

Pour comprendre les phénomènes que l'on observe dans le thymus du vieux rat, on n'a qu'à le comparer à celui de contrôle. Chez celui-ci nous voyons un thymus peu lymphoïdique, en lobules dispersés, et entouré de graisse ; l'épithélium, dont les éléments sont peu nombreux, se pré-

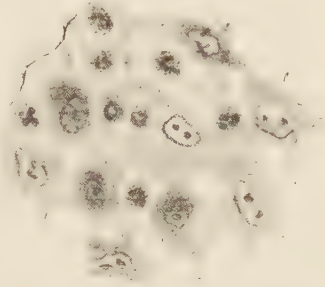


FIG. XX. Destruction d'un follicule thymique chez un Rat parabiotique. Apoehr. 2 mm., Oc. comp. 6.

sente en état d'activité modérée. Les éléments connectifs sont abondants et la vascularisation accentuée.

Tout autre est l'aspect du thymus appartenant au vieux rat parabiotique. Nous y rencontrons deux types de lobules : une sorte de différenciation se produit parmi les diverses parties du thymus dispersées primitivement. D'un côté, nous voyons des lobules qui se sont rapprochés par disparition de graisse interstitielle et qui confluent en formant un lobe fortement lymphoïdique et avec de nombreuses petites cellules en mitose. L'épithélium n'est pas apparent, il n'y a aucun corps d'Hassal. La vascularisation est très peu accusée et l'aspect général se rapproche, sans illusion possible, d'un lobe thymique de jeune rat. D'autre côté, quelques lobules périphériques subissent une évolution contraire : les lymphocytes y sont très rares, sans qu'on en voie de pycnotiques. Les restes du syncytium épithélial sont à nu et subissent une destruction active de la part de très nombreux acidophiles dont ses mailles sont remplies. Les cellules épithéliales ont un plasma érodé et présentent un aspect qui se rapproche de la « cellule sombre » ; on constate l'absence complète de grains ou de mitochondries.

Je ne crois pas pouvoir interpréter autrement ce résultat qu'en parlant d'une réviviscence lymphoïde partielle du thymus, accompagnée d'une destruction totale de certains de ses follicules. L'influence de la parabiose avec un animal jeune a eu pour effet chez l'animal âgé un retour du thymus à l'état infantil, caractérisé par une forte lymphoïdisation et un renouveau de la structure compacte.

Quelle est la cause de la destruction de certains de ces follicules ? Il ne sera pas téméraire de croire qu'il s'agit de ceux dont l'état de régression trop avancé empêchait un retour lymphoïdique. Ce dernier se produit-il par immigration ou par prolifération connective ? L'expérience suivante nous apportera une réponse.

EXP. XXXVIII. — Trois rats sont mis en parabiose avec trois rats jeunes de quatre semaines ; on sacrifie un couple au bout de six jours. Dix jours après l'opération, le vieux rat du second couple, qui se trouvait être une ♀ pleine, met bas. Les produits sont normaux, mais le jeune rat du couple parabiotique est mourant ; un jour avant on avait déjà constaté qu'il semblait malade, avait la fièvre et une diarrhée. (Je rapprocherai cette observation du fait signalé par GRAF et LANDSTEINER de la toxicité spéciale du sérum des parturiantes.) Le troisième couple est autopsié au bout de 21 jours.

Les thymus de tous les trois jeunes rats ne présentent pas plus de particularités que celui du jeune rat de l'expérience précédente. Même celui du rat mourant, dont on a parlé tout à l'heure, n'est pas délymphoïdisé, ce qui prouve entre autres choses qu'il ne s'agissait pas ici d'une maladie infectueuse, celle-ci amenant chez les rats une délymphoïdisation rapide du thymus.

Le thymus du vieux rat ayant vécu 21 jours confirme les observations faites sur le rat correspondant de l'expérience déjà décrite : On trouve un thymus composé de trois lobes volumineux et compacts, fortement lymphoïdisés. Les environs sont remplis de tissu connectif et graisseux et on n'y trouve plus de traces de follicules qui avaient pu être détruits.

Le thymus du rat ayant vécu en parabiose pendant 6 jours nous permet de surprendre le début du processus. Le thymus est encore dispersé, mais la lymphoïdisation est déjà avancée ; on ne voit pas de lymphocytes dans les environs du thymus ; il n'y a donc ni immigration, ni émigration. Pourtant le nombre des lymphocytes dans le thymus est déjà grand, mais les mitoses y sont relativement peu nombreuses. A une observation attentive, on constate l'existence d'amitoses et de proliférations d'éléments connectifs jeunes ; c'est à eux que sont dus les débuts de la lymphoïdisation, qui se poursuit ensuite par la multiplication caryocinétique active de jeunes lymphocytes. D'autre côté, on assiste également au début de la destruction de plusieurs follicules ; il semble que ce sont les follicules complètement isolés qui sont les victimes de ce processus.

Le nombre restreint des lymphocytes qu'ils contiennent ne présente pas de mitoses, pas plus que les travées épaisses connectives de leur intérieur — des signes de prolifération. De nombreux phagocytes entourent les follicules et pénètrent en partie dans leur intérieur. Je note, qu'étant à l'extérieur, les polymorphonucléaires ne présentent pas d'affinités acidophiles prononcées, qu'ils acquerront par la suite.

Les expériences de parabiose nous donnent donc la possibilité de concevoir une des différences qui caractérisent le thymus juvénile. C'est sa *plasticité* qui lui permet selon les nécessités auxquelles le soumet le mode de nutrition du jeune organisme, tantôt d'être le lieu de production d'une grande quantité de lymphocytes, tantôt de se comporter comme agent destructeur de ces derniers et comme producteur de sécrétion spécifique. Cette plasticité est considérablement atténuée chez l'adulte et, — même

dans les expériences de parabiose qui le soumettent à des influences stimulantes. — le thymus ne se plie qu'incomplètement aux nouvelles conditions.

La constatation de l'existence de ces influences stimulantes est un autre enseignement que nous pouvons tirer de ces expériences; elle s'exerce ici par la voie humorale, car cette communication existe largement entre les deux animaux parabiotiques : en injectant une dose mortelle de sulfate de strychnine au jeune rat d'un couple siamois, on ne tarde pas à voir se produire des phénomènes tétaniques et même la mort chez le rat âgé. Quel est le caractère des substances qui empruntent cette voie ? Il est difficile de se prononcer, mais je croirais plutôt à l'influence de la composition générale du sérum de jeune animal, de sa richesse en éléments activant le métabolisme nutritif, qu'à l'existence d'une substance spécifique, « thymostimulante ».

C. ARTIODACTYLES. INSECTIVORES. CHÉIROPTÈRES

§ 34. — NOTES ANATOMIQUES ET HISTOLOGIQUES

Les caractères anatomiques du thymus chez le bœuf et le mouton sont trop connus pour que j'aie besoin d'insister sur ce point ; je m'élè-

verai seulement, en ce qui concerne ces thymus volumineux, contre la prétendue possibilité de leur déroulement en chapelets, ce qui n'est qu'une violation des vraies relations entre les divers lobes et lobules de l'organe. On pourrait plutôt parler ici d'une mosaïque massive dont chaque élément serait constitué par l'excroissance d'un autre, que d'une structure en grappe.

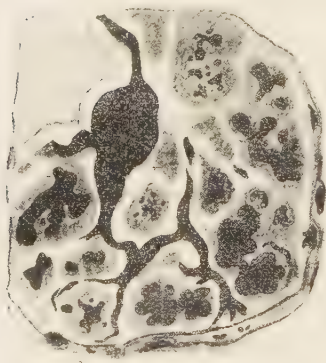


FIG. XXI. Injection lymphatique d'un thymus de Veau. Gr. nat.

Les injections lymphatiques pénètrent très facilement dans le thymus de veau et la figure XXI reproduit

les images que l'on obtient ; on voit que le système lymphatique présente ici les mêmes particularités que chez les autres mammifères étudiés.

Le thymus du mouton m'a permis d'observer les plus gros corps d'Hassal que j'aie jamais rencontrés ; on les voit déjà à l'œil nu et l'on peut compter jusqu'à douze couches cellulaires dans les éléments qui les composent.

La structure fine des cellules épithéliales chez le veau, le mouton et la chèvre reproduit les types habituels des mammifères. Les mitochondries et la sécrétion sont bien visibles dans les thymus des animaux des abattoirs, qui sont toujours quelque peu inanitiés auparavant.

La chèvre est le seul mammifère étudié qui possède dans son thymus des corps striés bien caractérisés sans que l'on puisse pourtant distinguer nettement l'origine de ces derniers ; il faut pour cela, comme nous le ferons, s'adresser à des espèces particulièrement favorables à ce point de vue. L'organe de la chèvre est disposé comme celui du mouton et du bœuf, au-dessus du cœur et sur les gros vaisseaux, avec une partie qui fait saillie et se prolonge dans le cou.

On retrouve le thymus dans la même position chez le dromadaire ; malgré la longueur du cou on n'y voit que peu de tissu thymique, la masse presque totale de l'organe est dans le thorax, même chez les deux embryons de chameau que j'ai pu étudier ; chez un embryon de 24 cm. le thymus est bien développé, assez plat, et composé de deux parties que l'on peut facilement isoler ; les coupes ne montrent rien de particulier, — on a affaire à un thymus lymphoïdique habituel à cette époque du développement embryonnaire. Le fœtus à terme l'a très volumineux, bilobé et de couleur rosée, l'organe est médian et globuleux ; les coupes permettent de saisir la formation des premiers corps d'Hassal, qu'on retrouvera ensuite en abondance chez un chameau de 7 à 8 ans, à thymus déjà sensiblement réduit. La régression est encore plus forte chez une chamelle de 16 ans (âges indiqués d'après les dires des bouchers arabes), des lobules erratiques sont néanmoins présents, bien que plongés dans un tissu cellulaire qui les cache et nécessite une dissection.

Le thymus du sanglier sauvage (laie adulte) présente quelques différences avec la disposition que l'on trouve chez le cochon domestique — l'organe, même chez l'animal avancé en âge, est assez volumineux, bien que de la graisse s'y soit partiellement substituée ; sa place est médiane, directement sous le sternum et il dépasse l'ouverture de la cage thoracique ; la structure histologique n'offre rien de particulièrement remarquable.

En passant aux Insectivores, je noterai que les Macroscélides (« rat à trompe ») ne m'ont montré qu'un thymus thoracique, au voisinage immédiat du cœur. Bien développé, l'organe est entouré de tissu graisseux, qui offre un certain intérêt en ce qu'il constitue un lien de passage entre la glande hibernale proprement dite et la simple graisse périthymique. Sans posséder l'individualité d'une glande hibernale, cette graisse qui se développe autour et près du thymus, présente au microscope une tendance à la lobulisation et nous permet de concevoir le mode philogénétique de la formation de cet organe. On ne devrait, semble-t-il, le considérer que comme une adaptation héréditaire du mésoderme voisin du thymus à la nécessité périodique d'un dépôt graisseux dans les environs et autour de ce dernier organe.

Un autre Insectivore, en effet, le hérisson, possède une glande hibernale très développée ; elle existe chez le nouveau-né et ne fait qu'augmenter, ainsi que le volume du thymus, dans le premier mois de la vie : je ferai remarquer que le hérisson appartient à une des rares espèces dont l'épithélium thymique offre des signes de multiplication active dans la vie post-embryonnaire. Mais elle cesse au début de la première période d'hibernation et d'après ce que l'on voit chez l'adulte, tout le cycle vital du thymus n'est qu'une destruction progressive et périodique du fonds épithélial constitué. Entre deux thymus également lymphoïdisés, celui d'un jeune hérisson de quelques mois et celui d'un hérisson âgé en été — la différence consiste dans le nombre relatif des cellules épithéliales : nombreuses et normalement syncytiales chez le jeune, elles sont rares, en îlots et même disséminées et isolées chez l'adulte.

Les chauves-souris possèdent ceci de commun avec la souris ordinaire que leur thymus présente la même structure massive sans lobulisation ; ce sont deux simples grains thymiques accolés qui constituent tout l'organe. Les dispositions vasculaires sont des plus élémentaires : un seul vaisseau pénétrant dans le lobule se divise en un grand nombre de ramifications qui, après avoir traversé l'organe, se rendent dans une veine marginale qui l'entoure. Histologiquement, je ne peux noter que le développement des glandes hibernales et l'absence des corps d'Hassal ; en effet, toutes mes chauves-souris étant prises pendant la bonne saison et en bon état de nutrition, tout signe d'activité thymique sécrétoire était absent chez elles¹.

1. Le thymus d'un *Macacus Rhesus* jeune et en bonne santé, était très grand, entièrement contenu dans la cavité thoracique, fortement adhérent au péricarde et couvrant la moitié supérieure du cœur.

DEUXIÈME PARTIE

Thymus des Sauropsidés.**A. OISEAUX****CHAP. I. — Morphologie générale****§ 35. — ANATOMIE (GALLINACÉS ET COLOMBINS)**

Le thymus du coq, de la pintade, du pigeon et de la tourterelle jeunes est représenté par deux bandes irrégulières de tissu rose jaunâtre longeant les vaisseaux et les nerfs du cou des deux côtés de la colonne vertébrale, — entre la peau et la veine jugulaire. Cette bande n'est pas de structure uniforme : on peut distinguer de place en place des renflements ronds ou allongés, le plus souvent aplatis dans le sens radiaire. Chez l'animal plus âgé, ces renflements s'individualisent et on a deux chapelets composés de grains aplatis et de grosseur inégale, unis par le tissu conjonctif qui entoure la veine jugulaire. La couleur peut varier du blanc laiteux jusqu'à une teinte cramoisie, donnant à l'organe un aspect congestionné, ce qui est occasionné par l'abondance de vaisseaux disposés à sa superficie. De la graisse entoure souvent l'organe, de manière à nécessiter une sorte d'énucléation pour arriver à en isoler les grains ; il n'y a pas de capsule thymique générale, bien que chaque grain thymique soit individualisé par une différenciation membraneuse du tissu conjonctif environnant. Macroscopiquement, chaque grain se subdivise en lobules, moins nets pourtant que chez les mammifères à thymus lobulé ; parfois au contraire, surtout chez la pintade, la surface des grains est complètement lisse et n'indique pas plus les divisions internes que celle d'un ganglion lymphatique de mammifère. Au microscope, une section médiane — dans le sens perpendiculaire à celui de l'aplatissement du grain — permet de constater que celui-ci ne comprend que rarement un nombre de follicules dépassant la douzaine ; parmi eux, un ou deux méritent de nom de follicules principaux, étant disposés au centre et de diamètre plus grand que les autres. Les contours des follicules sont plus simples que chez la plupart des mammifères et leur contact plus intime leur imprime très souvent une forme polyédrique.

Il est impossible de donner chez les gallinacés et colombins une défini-

tion exacte des endroits où commence et où finit le chapelet thymique : tantôt il s'élève jusque très près de la tête, tantôt on ne trouve les premiers grains qu'en bas du premier tiers du cou. Le plus souvent, il descend jusque dans le thorax, mais parfois j'y ai cherché vainement du tissu thymique : il ne faut pas oublier que les ganglions lymphatiques intrathoraciques, bien que n'étant pas constants dans les deux ordres, peuvent néanmoins prêter à confusion. (S. FLEURY.)

§ 36. — VAISSEaux, LYMPHATIQUES ET NERFS

Quand on essaie d'isoler le thymus du coq ou du pigeon, on voit se produire presque à chaque coup de scalpel des hémorragies abondantes. Les voies d'accès sanguin sont donc nombreuses ; les relations topographiques avec l'artère carotide et la veine jugulaire permettent de concevoir les facilités d'irrigation que possède le thymus. Est-ce par un vaisseau thymique spécial, ou par une série de prises sur les conduites principales que le thymus est fourni en sang ? Le résultat d'injections totales me semble militer en faveur de la dernière supposition : si on ligature une carotide au milieu du cou, le thymus ne s'injecte que jusque près du niveau de la ligature, — la partie supérieure n'ayant évidemment pas de relations vasculaires directes avec la partie inférieure ; ce système de vascularisation permet de comprendre l'indépendance relative des grains thymiques et l'absence d'un semblant même d'axe central.

On se rend compte, en pratiquant les injections, que chaque grain thymique pour soi est abondamment pourvu de vaisseaux. La distribution de ces vaisseaux est la suivante : Les artères pénètrent obliquement dans une des travées qui entourent le follicule principal et se divisent ici pour se rendre dans celui-ci et les follicules qui l'entourent. Dans l'intérieur des follicules a lieu la division en capillaires, qui ne présentent pas de pinceaux comparables à ceux des mammifères. La sortie du sang s'effectue par des veinules radiaires qui s'imprègnent bien avec le chromate d'argent ; les veines sortent du grain thymique par la même voie que les artères et communiquent en dernier lieu avec la veine jugulaire. Leur injection présente des difficultés dues à la stagnation de la masse dans les capillaires du thymus ; l'on n'arrive à la surmonter qu'à l'aide d'un massage.

Au contraire, l'injection du système lymphatique (chez le pigeon) se fait assez facilement à condition que l'on réussisse de piquer à l'aide d'une

canule en verre étiré un des deux conduits lymphatiques qui longent la jugulaire ; il vaut mieux injecter de bas en haut et entre deux ligatures totales du cou ; on voit alors que l'injection pénètre, assez irrégulièrement il est vrai, dans les grains thymiques ; les follicules se remplissent en entier par l'injection et leur centre avant la périphérie ; ceci nous montre que, de même que chez les mammifères, la direction du courant

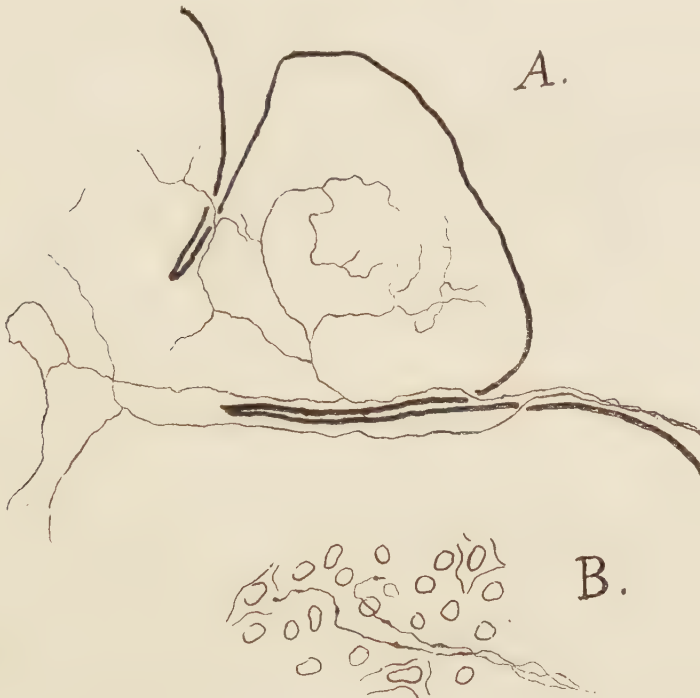


FIG. XXII. Innervation du thymus, de Pigeon ; A. — réseau superficiel ; B. — terminaisons dans le parenchyme. Bleu de Méthylène. Obj. COc. et E. 2

lymphatique est centrifuge dans le follicule et que la lymphe joue dans le thymus de rôle d'un véritable liquide interstitiel, milieu où baignent tous les éléments cellulaires ; l'absence de manchons lymphatiques autour des vaisseaux est une simplification par rapport aux mammifères ; il n'y a pas, pour ainsi dire, de vraies voies lymphatiques, car les interstices du tissu conjonctif servent à la progression de la lymphe qui suit ainsi les vaisseaux sanguins. On peut également injecter en entier un grain thymique en le piquant directement.

L'innervation du thymus du pigeon et de la poule, étudiée par la méthode au Bleu de Méthylène, offre les caractéristiques suivantes : Les

nerfs assez volumineux longent les vaisseaux interfolliculaires, parfois par deux qui poursuivent leur route parallèlement ; leurs ramifications couvrent la superficie des follicules en constituant un réseau moins dense que celui que l'on observe chez les mammifères ; ces rameaux superficiels traversent d'un follicule à l'autre en faisant pont par-dessus les travées de l'organe. La figure XXII donne une idée de leur parcours. En ce qui concerne leur mode de distribution à l'intérieur des follicules, j'ai pu constater qu'ils y pénètrent au niveau d'une encoche produite par l'entrée d'un vaisseau ; le rameau se rend directement dans le centre du follicule, puis se divise et fait un retour à la périphérie. Je n'ai pas pu voir si les terminaisons nerveuses dont on aperçoit les boutons terminaux s'appliquent de préférence aux éléments épithéliaux ou non. Ajoutons que la même méthode met ici en évidence, comme chez les mammifères, des fibres qui présentent la morphologie des élastiques. La méthode de Golgi réussit surtout à montrer l'abondance extrême du réticulum conjonctif, auquel nous reviendrons.

§ 37. — LES ÉLÉMENTS LIBRES ET LA CHARPENTE

En ce qui concerne les éléments constitutifs du thymus des gallinacés et colombrins, ainsi d'ailleurs que de tous les oiseaux étudiés, on peut affirmer leur homologie parfaite avec ceux que nous avons eu déjà l'occasion d'étudier chez les mammifères. Dans les frottis, la masse principale est composée de cellules petites et globuleuses. Plus rarement, on rencontre des cellules épithéliales à corps protoplasmatique volumineux et dont les prolongements sont épais ; on rencontre également des cellules conjonctives plus ou moins fusiformes et dont les prolongements sont fins ; en plus, on trouve des globules rouges et des macrogranulocytes de trois types : se surajoute ici le granulocyte caractéristique des oiseaux à grains acidophiles et cristalloïdes, baculiformes ou fusiformes ; on voit également des phagocytes conjonctifs bourrés d'inclusions multiples et divers.

Il est très facile de prouver que la présence de tissu conjonctif différencié en réticulum — décrit chez les mammifères — est un fait constant et même plus prononcé encore chez les oiseaux. Presque à coup sûr, en employant la méthode au chromate d'argent, on verra que les follicules sont traversés par des tractus conjonctifs épais et ceci de toute

part ; à ces tractus sont joints de véritables toiles d'araignées réticulaires dont on voit nettement la disposition, caractéristique pour le tissu conjonctif intrathymique (figure XXIII). Chaque maille de ce réticulum comprend un ou deux lymphocytes que l'on peut colorer dans les coupes provenant de pièces traitées par l'argent. Les connexions évidentes avec le tissu conjonctif périthymique mettent hors de doute la nature connective de cette formation, — suffisamment soulignée déjà par sa grande affinité envers l'argent, soit dans son emploi après le chrome, soit dans la méthode de Bielchowsky, soit dans la méthode de Ramon y Cajal. Toute sa morphologie, la pauvreté en noyaux, son affinité prononcée au BrH et même aux mélanges picriques, permet également de s'en rendre compte. Il est inutile d'ajouter que la dissociation, la digestion pancréatique ne font que d'apporter des arguments concordants prouvant l'existence de ce réticulum adé-



FIG. XXIII. Imprégnation argentique (méthode de Golgi) des travées et formations réticulaires connectives chez la Poule. Obj. C, Oc. 2.

noïde typique. Il faut dire, qu'ici aussi la distribution topographique du réticulum est des plus variables ; on le trouve plus souvent disposé par îlots réticulaires entourant d'autres îlots de nature épithéliale. On ne peut pas parler chez les oiseaux de « moelle » ou d'« écorce » du follicule, division qui même chez les mammifères ne présente qu'un avantage descriptif, mais ne correspond à aucun caractère morphologique profond.

Le syncytium épithélial des oiseaux ne présente rien de particulier, hormis la facilité avec laquelle il s'isole en îlots détachés ; on ne peut pas — encore moins que chez les mammifères — parler ici de l'existence d'une substance centrale exclusivement ou de préférence épithéliale. D'ailleurs, l'étude des coupes sériées nous montre que les follicules polyédriques peuvent être complètement séparés les uns des autres par des travées conjonctives ; en plus, la bande thymique (continue chez le jeune oiseau, au moins apparemment), se résout presque toujours plus tard en une série

de grains. Tout ceci fait que les agglomérations de l'épithélium thymique sont absolument indépendantes chez les oiseaux.

La cellule épithéliale prise en soi possède une structure analogue à celle qui a été décrite chez les mammifères : plasma réticulaire à contenu finement granuleux après l'osmium (fig. 43, pl. V), clair après la plupart d'autres fixateurs. On y trouve diverses inclusions — les unes d'origine extérieure, tel les lymphocytes englobés et leurs restes, les autres d'origine interne — mitochondries, différenciations plasmiques, granulations de sécrétion. Quelquefois, on aperçoit un diplosome. Le mode d'union des cellules épithéliales présente quelques différences à noter ; elles forment des îlots syncytiaux plus serrés, à mailles plus petites, à tendance générale à l'agglomération ; on trouve souvent à l'intérieur du follicule des îlots séparés, composés presque exclusivement d'épithélium à prolongements rétractés, donnant l'impression d'une masse épithéliale presque continue, très peu spongieuse. Nous verrons plus bas que ce port spécial de l'épithélium thymique des oiseaux donne facilement lieu à des formations atypiques particulières.

Les lymphocytes ne se signalent par aucune particularité notable. Ce type de cellule — un des premiers qui apparaît au cours du développement ontogénétique — semble être très ancien et s'être conservé presque sans variations dans toute l'échelle des vertébrés. Tel que nous l'avons vu chez les mammifères, nous le revoyons chez les oiseaux et la suite nous le montrera sous le même aspect jusque chez les formes les plus inférieures de l'embranchement. Il est donc inutile de répéter la description donnée au § 7, description qui se vérifie dans tous les détails chez les oiseaux. La similitude entre les lymphocytes thymiques et ceux de la circulation générale ne fait pas de doute pour l'observateur qui a eu l'occasion de comparer une coupe de thymus traitée par les méthodes cytologiques avec une coupe de rate traitée par les mêmes méthodes. On pourrait peut-être objecter, qu'en moyenne les lymphocytes du thymus semblent posséder une bordure protoplasmique moins large que ceux de la circulation générale, mais il n'existe pas d'échantillon-type de lymphocyte et cette observation ne pourrait démontrer qu'une chose, — la présence plus fréquente dans le sang de la variété plus volumineuse de cette cellule.

Nous ne nous arrêtons pas ici à la description des macrogranulocytes dont j'aurai à parler au chapitre de l'histophysiologie du thymus des oiseaux.

§ 38. — HISTOGÉNÈSE DES ÉLÉMENTS THYMIQUES

L'étude du thymus des mammifères nous a montré que la question histogénétique se pose pour le thymus surtout de la manière suivante : quelle est l'origine des lymphocytes thymiques ? proviennent-ils de l'épithélium original de l'organe, ou exclusivement des lymphocytes immigrés, ou naissent-ils primitivement au dépens du connectif qui envahit l'organe, phénomène qui se poursuit aussi plus tard ? Chez les mammifères, — chien, rat, — j'ai répondu par une négation absolue à la première de ces possibilités, j'ai confirmé l'existence de la seconde et précisé le rôle que joue la dernière.

On va voir que chez les oiseaux, au moins chez l'espèce de *Gallus* dont j'ai poursuivi le développement, il en est de même. Les auteurs nombreux qui ont étudié le développement du poulet en ont décrit les phases avec soin ; c'est d'ailleurs chez le poulet qu'a été pour la première fois constatée l'origine épithéliale du thymus (REMAK). Je ne crois pourtant pas inutile de résumer en quelques mots les données organogéniques observées sur mes embryons de poulet.

Le thymus naît au dépens de la troisième et de la quatrième poche endodermiques ; une participation de l'ectoderme est exclue par la position même de l'ébauche ; c'est au stade de 6 jours et demi que se voit la formation des ébauches thymiques dont la position, — étant nettement dorsale pour la troisième poche, — ne peut pas être appelée dorsale pour la quatrième avec plus de droit que chez le chien, par exemple ; la direction primitive de sa poussée est en profondeur vers l'axe du corps ; mais elles ne subissent aucun abaissement ultérieur par rapport au pharynx et la courbure plus faible de l'embryon ne donne pas lieu à la méprise ; la lumière de l'ébauche se remplit en même temps que celle-ci se forme et l'organe conserve son aspect plein durant tous les stades ultérieurs ; au stade de 7 jours, les ébauches thymiques se sont détachées et acquièrent des relations avec la veine jugulaire qu'elles conserveront durant tout leur développement. Au stade de 8 jours, on trouve les deux ébauches ; une, plus céphalique — celle de la troisième poche — ne touche pas encore directement la veine jugulaire, mais est déjà découpée en deux grains par le passage d'un faisceau nerveux ; l'autre, celle de la quatrième poche, est déjà accolée à la partie médiane de la veine et fait même parfois saillie en son intérieur.

Au stade de neuf jours les deux ébauches commencent à s'allonger le

long de la veine ; ils sont composés de cellules franchement épithéliales, à noyau vésiculeux et à plasma dont les limites ne se voient pas aisément. Toutefois, la structure n'est pas aussi serrée que dans l'ébauche primitive ; ce qui est le plus intéressant, c'est la manière de se comporter des éléments mésodermiques des alentours ; tandis que, autour de la thyroïde ou les glandules épithéliales, le tissu indifférencié qui les entoure semble être disloqué et rompu, autour du thymus le mésenchyme est étroitement appliqué aux éléments épithéliaux du bord. Il semble que dans son évolution, l'ébauche, en grandissant, au lieu de détruire et refouler le tissu environnant, entremêle ses éléments avec celui-ci. Une demi-journée plus tard, nous voyons déjà que le mésoderme prend une part active à cette fusion d'éléments provenant de deux feuillets différents. A certains endroits des ébauches thymiques il se forme des encoches par pénétration de paquets de cellules connectives à l'intérieur du jeune organe ; on y voit des mitoses qui prouvent que ce n'est pas seulement par mouvements amiboïdes que la pénétration se fait, mais aussi par multiplication et poussée prolifératrice du mésoderme. On constate à ce moment une absence complète d'immigration des cellules lymphoïdes parfaites ; — cellules que l'on trouve pourtant en grand nombre le long de l'artère carotide qui est voisine. Mais aucune de ces cellules ne pénètre dans le thymus et ne se trouve même à proximité de celui-ci, ce qui se verrait d'une manière nette et indiscutable, car la teinte que leur donne le T-E-N est très foncée et la disposition des cellules se voit très bien, surtout sur les coupes longitudinales.

Chez le poulet de 10 jours, on voit des amitoses connectives multiples non seulement au bord de l'organe, mais également en son intérieur : le noyau est tantôt divisé en deux hémisphères, tantôt composé de deux parties allongées ; ces amitoses appartiennent exclusivement au connectif, comme on s'en rend compte par l'étude des connexions des cellules auxquelles elles appartiennent. On voit souvent une cellule à aspect déjà lymphoïdique gardant son prolongement qui l'unit à une cellule connective typique. Je ferai remarquer que les granulations dont est rempli le plasma des jeunes cellules connectives, produisent souvent l'impression d'une striation transversale qui pourtant, comme on peut s'en rendre compte en employant les forts grossissements, n'a rien de commun avec la striation musculaire.

L'immigration proprement dite ne se voit que plus tardivement, chez l'embryon de 11 jours, mais alors en masse : tellement même que j'hésite

de dire s'il ne s'agit pas, au contraire, déjà d'une émigration, car l'organe est fortement lymphoïdisé. Peu de modifications à noter de la part des cellules épithéliales ; elles se tiennent passives pendant la pénétration du connectif, et on ne voit ni englobement ni destruction quelconque. Notamment, je n'ai pas vu de stade bien caractérisé de cellules sombres, c'est ce qui s'explique peut-être par la rapidité de l'évolution chez le poulet, et le fait que la pénétration connective se fait très tôt ; l'ébauche elle-même ne possède qu'un diamètre relativement minime, ce qui exclut peut-être un « étouffement » d'une partie de ses cellules. Les premiers vaisseaux qui pénètrent l'ébauche thymique se voient déjà au stade de neuf jours et en même temps on peut suivre des filets nerveux dans l'ébauche.

On voit donc que, chez le poulet, l'épithélium n'a absolument rien à faire avec la production des lymphocytes — aucune image ne milite en faveur de cette hypothèse. La théorie de l'immigration lymphocytaire ne rencontre pas d'obstacle, car des lymphocytes existent dans la circulation générale du poulet sous une forme parfaite avant qu'il y ait des cellules analogues dans l'intérieur du thymus ; mais les images directes de la part que prend le connectif à l'édification de l'organe et à la naissance autochtone des lymphocytes permettent de considérer ce mode de lymphoïdisation comme primordial.

On pourrait par suite jeter les bases d'une nomenclature rationnelle de la genèse thymique : l'organe purement épithélial devrait être dénommé *ébauche thymique* ; dès que la pénétration du connectif donne à l'organe sa constitution double caractéristique, il mérite de porter le nom même de *thymus*. La présence de lymphocytes libres dans son intérieur ne constitue aucun stade spécial, aussi bien que nous ne changerions pas le nom ou la caractéristique de l'épithélium intestinal à cause simplement de la présence ou de l'absence de globules blancs entre ses cellules.

Si l'on veut exprimer par un terme approprié que l'organe a commencé à jouer son rôle biologique intégral, on devrait lui appliquer le nom de *glande thymique* dès l'apparition des premiers signes de sécrétion épithéliale. Le terme de *résidu thymique* serait alors employé pour désigner les îlots et lobules isolés de l'organe dont le volume a été réduit par la *régression* thymique et la *substitution* graisseuse. Nous avons déjà employé maintes fois les termes « lymphoïdique » et « délymphoïdisé » pour caractériser les deux aspects sous lequel se présente l'organe, selon le mode fonctionnel de son activité. Ces deux modes se rencontrent également chez les oiseaux : la lymphoïdisation est l'état où l'organe fonctionne comme pro-

ducteur de lymphocytes, l'état délymphoïdisé est celui où l'organe détruit les lymphocytes et produit sa sécrétion spécifique.

CHAP. II. — Histophysiologie

§ 39. — STRUCTURE ET MODIFICATIONS DE LA CELLULE ÉPITHÉLIALE

La structure interne de la cellule épithéliale ne présente, comme nous l'avons dit, aucune particularité qui soit caractéristique pour les oiseaux. Les mitochondries s'observent soit sous la forme de grains, soit sous celle de bâtonnets et ils sont en moyenne plus petits que ceux des mammifères ; mais les modifications fonctionnelles que subit la cellule ne sont pas absolument parallèles à celles que l'on voit chez les mammifères ; notons qu'au stade d'englobement d'un lymphocyte la cellule englobée arrive à une plus grande proximité du noyau de la cellule épithéliale, ce qui fait souvent paraître, comme si celle-ci possédait deux noyaux rapprochés ; les mitochondries signalent alors la cellule englobée par le fait qu'ils l'entourent d'une véritable couronne. Quand ensuite les travées spongioplasmiques commencent à devenir électivement colorables, on constate qu'elles sont plus épaisses que chez le chien et le rat et que les mailles régulières et d'une grande petitesse apparaissent, par suite d'un phénomène optique connu, comme des trous ronds donnant à l'ensemble un aspect d'« écumoire ».

Les grains de sécrétion qui apparaissent dans ces mailles présentent une solubilité plus grande que chez les mammifères. Chez les oiseaux, surtout chez le pigeon, on ne peut les conserver qu'en employant des fixateurs fortement osmiés ou encore l'alcool absolu (ce dernier fait prouve qu'on n'a pas affaire ici à des composés grassex) ; avec la majorité des fixateurs aqueux, on arrive à obtenir des mailles vides de grains. Quand ils sont conservés, ils prennent avec le T-E-N une teinte grise, avec l'Altmann leur couleur est d'un rouge tirant sur le brun, ce qui les différencie nettement des mitochondries rutilantes ; même la fixation à la chaleur humide avec inclusion à la gomme-gélatine ne permet pas de conserver ces grains chez les oiseaux ; ils sont pourtant présents dans la pièce de contrôle fixée par les vapeurs d'osmium.

Les corps d'Hassal typiques sont assez rares chez les oiseaux ; ceci concerne surtout les formes volumineuses à plusieurs rangs de cellules, car les formes plus simples se rencontrent couramment ; on voit en même temps, avant que la destruction de la cellule centrale soit achevée, des

globules blancs pénétrer à l'intérieur du corps d'Hassal et achever le processus de destruction. Il en existe très souvent un grand nombre à l'intérieur de ces organites.

Les cellules bordantes des corps d'Hassal des gallinacés et colombrins présentent très fréquemment des différenciations ciliés, avec la particularité que c'est le plus souvent une ou deux cellules seulement qui possèdent une brosse ou des cils, tandis que les autres en sont privées. La présence de cils coïncide alors avec la fin du processus de destruction, quand le vide central est déjà rempli de leucocytes. Les leucocytes émigrés — on a alors un cyste *vide*, partiellement cilié ; les cils ne tardent pas à se flétrir et la cavité du cyste disparaît par contraction des cellules environnantes. Grâce à l'activité des leucocytes des oiseaux, on ne voit presque jamais dans leur thymus les cavités remplies de détritits complètement amorphe.

La structure fine des cellules bordantes des corps d'Hassal des oiseaux est intéressante en dehors des formations ciliées ; celles-ci — soit brosse, soit vrais cils, — possèdent des grains basaux, parfois en double rangée et des racines ciliaires qui ne touchent pas le noyau ; j'y ai cherché vainement un centre cellulaire. D'autres cellules bordantes possèdent une structure analogue à celle des « quasimyoïdes » des mammifères — leurs grains mitochondriaux se succèdent à intervalles égaux sur des lignes parallèles, ce qui produit un aspect doublement strié ; encore d'autres cellules présentent une disposition concentrique du chondriome, ce qui peut donner lieu à une confusion avec les cellules à stries concentriques dont nous aurons encore à parler ; d'autres, enfin, offrent les caractères de la cellule sombre, mais ne se rencontrent que dans des conditions spéciales.

Une forme particulière de l'épithélium thymique des oiseaux mérite une description et une étude détaillées.

§ 40. — ETUDE DES CELLULES GÉANTES

Ce sont des agglomérations de cellules épithéliales qui forment — ou des plaques à dispositions en pavés assez régulières — ou des îlots à structure vaguement concentrique, ceci par la disposition des éléments constitutants. Les limites de ces derniers ne se voient pas toujours et ce n'est que d'après les noyaux nombreux qu'on peut supposer l'existence d'une agglomération cellulaire. Ces formations présentent une ressemblance superficielle avec les cellules géantes de la tuberculose, par suite le nom de « plasmode épithélial » serait plus exact, n'évoquant aucune idée de

formation pathologique. Il n'est pas difficile de prouver, en effet, que ces formations plasmodiques, formées par la confluence des cellules épithéliales ne sont que l'expression d'un mode de leur fonctionnement physiologique ; l'aspect des noyaux qui entourent d'une couronne ou d'un fer à cheval le centre du plasmode, fait déjà soupçonner l'état physiologique des éléments auxquels ils appartiennent : ces noyaux sont clairs et à chromatine régulièrement distribuée, mais les colorants habituels ne montrent pas grand'chose de la structure cytoplasmique des plasmodes épithéliaux ; cependant il suffit d'appliquer à ces structures le T-E-N alcalin avec différenciation au lysol-toluol pour faire ressortir au sein du plasma un réticulum dont les mailles contiennent des grains. Les cellules du plasmode sont, en effet, le plus souvent en pleine sécrétion, qui est suivie de désagrégation rapide ; elles le sont, surtout, *toutes à la fois* formant de véritables centres d'activité simultanée (fig. 26, pl. IV).

Tandis que chez les mammifères l'activité épithéliale est « successive » — cellule par cellule — chez les oiseaux toute une région d'épithélium contracté se met simultanément en activité, se transforme en masse en cellules claires et est également détruite en masse. Les mammifères représentent à ce point de vue un stade supérieur — de fonctionnement plus continu et régulier, les oiseaux semblant être sujets à des *à-coups* d'activité, avec — comme conséquence — libération périodique de quantités plus considérables de substances actives. C'est peut-être à cette particularité commune, à des degrés divers, à tous les vertébrés inférieurs que sont dues les structures intrathymiques spéciales, tels les corps concentriques, qui se rencontrent chez eux en abondance.

Revenons aux cellules géantes et décrivons les modifications que l'on peut saisir dans leur intérieur. Nous verrons que leur cycle d'évolution est homologue à celui d'une cellule épithéliale isolée.

Au sein de la plupart des cellules géantes, on voit une ou deux cellules englobées et digérées. Parfois, cet élément est représenté par un petit corps d'Hassal en destruction. C'est donc le phénomène d'englobement qui est le phénomène initial de leur formation. Leur pouvoir digestif semble pourtant être faible, car les éléments englobés persistent longtemps dans leur centre. D'autre côté, si les éléments épithéliaux entraient en sécrétion tour à tour, on obtiendrait un corps d'Hassal dont les cellules seraient détruites au fur et à mesure de leur sécrétion ; ici, tous les éléments entrent en activité en même temps et élaborent un réticulum spongioplasmatique continu rempli de grains de sécrétion. La destruction ultérieure du plas-

mode s'effectuera donc, — non pas par l'action des cellules épithéliales, — mais par celle des phagocytes, qui, aussitôt le processus achevé, entourent et pénètrent le plasmode en grand nombre.

Les mitoses que l'on rencontre parfois dans les jeunes cellules géantes montrent que ce sont des éléments en pleine vitalité ; à ceci correspond leur structure avec mitochondries distribuées — à un moment donné — sur les points nodaux du système réticulaire. On assiste également à l'élaboration des bâtonnets droits ou rameux, de Fadenkörner serrés ou en chapelets. Toutes les cellules du plasma subissent cette évolution en même temps ; les grains formés dans les mailles sont rapidement dissous et le plasmode devient alors l'homologue de la « cellule claire » isolée ; dès que cette évolution est accomplie, des globules blancs s'approchent et commencent leur travail de destruction ; ce sont surtout des cellules peu éosinophiles, qui se remplissent de grains acidophiles pendant le processus de destruction.

Les images obtenues à la fin de cette série de transformations sont d'une très grande complexité et ce n'est qu'en suivant mentalement l'évolution du plasmode que l'on peut arriver à reconstituer les éléments complexes des cavités remplies de divers restes cellulaires et de phagocytes. Remarquons, qu'au milieu de ces éléments on voit parfois des cellules concentriques absolument pareilles à celles qui sont disséminées dans le parenchyme thymique et que leur présence correspond à l'existence de quelques cellules épithéliales à structure encore reconnaissable.

Les cellules géantes appartiennent donc très certainement à l'épithélium thymique et n'en sont que des agglomérations en état d'activité simultanée.

Etudions maintenant la structure du thymus des oiseaux dans les conditions expérimentales.

§ 41. — ACTION DE LA SURALIMENTATION ET DE L'INANITION

Il suffit de laisser un poulet de quelques jours d'âge sans nourriture pendant 12 heures pour assister à la modification typique, au début de la délymphoïdisation de son thymus ; les détails histologiques sont les mêmes que chez les mammifères : le premier est l'apparition des signes de sécrétion dans les cellules épithéliales, ensuite on assiste à une délymphoïdisation de plus en plus prononcée avec phagocytose des débris cellulaires par le réticulum connectif ; parallèlement apparaissent les formes spéciales de l'épithélium en activité, corps d'Hassal, plasmodes, enfin cystes. Si

l'inanition n'est pas brusque, mais progressive, on voit qu'après une augmentation absolue du nombre de ces formations, leur quantité baisse par suite de destruction des anciennes, malgré que de nouvelles se forment continuellement.

La suralimentation produit des effets absolument opposés à ceux produits par l'inanition. Le thymus devient très fortement lymphoïdique, l'épithélium est inactif et les formations épithéliales spéciales manquent ; le thymus possède donc, ainsi qu'on l'a montré pour plusieurs glandes à sécrétion interne, deux fonctions antagonistes : ainsi que les capsules surrénales, ainsi que l'hypophyse, le thymus réagit de deux manières différentes. Durant la suralimentation il élève le nombre des lymphocytes de l'organisme par prolifération connective ; durant l'inanition il abaisse ce nombre par l'action lytique de la sécrétion épithéliale et le mécanisme de la phagocytose connective subséquente. Le thymus des oiseaux se comporte à ce point de vue comme celui des mammifères tout en différant dans l'intensité et le *tempo* du processus ; il est donc inutile de répéter ici le détail de ces expériences qui donnent des résultats essentiellement concordants avec ceux obtenus chez les mammifères.

J'ai étudié également l'action de la suralimentation carnée. La poule, on le sait, est omnivore et s'habitue très facilement à se passer d'aliments d'origine végétale (HOUSSAYE). Le thymus des poules carnivores se signale surtout par la congestion intense de sa surface, congestion qui d'ailleurs est un peu générale pour les organes internes ; la structure du thymus est celle d'un animal suralimenté, structure lymphoïdique avec absence de corps d'Hassal et de plasmodes, mais une très grande masse de lymphocytes. Si l'animal n'a subi le régime carné que pendant une semaine, on trouve encore beaucoup d'éosinophiles dans le thymus ; si le régime carné a été prolongé durant un mois, on ne trouve plus du tout d'éléments épithéliaux spéciaux, mais un aspect caractéristique d'organe dont tous les éléments épithéliaux et connectifs sont recouverts par un nombre immense de lymphocytes.

Ainsi que chez le rat, le régime carné équivaut à la suralimentation simple, au gavage. Ce dernier essayé chez la poule donne les mêmes résultats en ce qui concerne le thymus, aussi bien quand au lieu de viande on emploie de la mie de pain, donnée à volonté, ou quand on a recours au gavage artificiel (forcé). Notons, que chez les exemplaires, qui avant le gavage ont subi une castration partielle (« poulardes »), le thymus est également très lymphoïdique.

§ 42. — ACTION DE SUBSTANCES NEUTRES, DE FERMENTS. LE
CHEMOTAXIS DES LYMPHOCYTES.

Les expériences avec injection de substances neutres dans le thymus n'ayant donné des résultats positifs chez les mammifères, je les ai répétés sur des pigeons.

EXP. XXXIX. — Quatre innocents reçoivent quotidiennement 1 centimètre cube de carmin en suspension dans la liqueur physiologique, sous la peau du cou. Un meurt au troisième jour, l'aiguille ayant lésé les vaisseaux du cou et peut-être les nerfs. Les trois autres sont sacrifiés le quatrième, le sixième et le septième jour. On a noté qu'ils rendaient tous du carmin avec les excréments.

Dans le cou on retrouve une notable masse de carmin injecté, mais ce n'est que dans le thymus du pigeon ayant reçu 6 injections (7 jours de survie), que j'ai retrouvé du carmin — exclusivement dans le tissu conjonctif des travées intrathymiques et également dans le plasma des phagocytes libres de son intérieur. Les éléments épithéliaux ne contenaient pas de carmin, les lymphocytes non plus ; il est évident que la présence ou l'absence de carmin dans le thymus doit être attribué simplement à la chance avec laquelle l'aiguille de la seringue réussit à approcher plus ou moins près du thymus. Ainsi, les deux résultats négatifs permettent d'affirmer que le thymus ne joue pas ici — pas plus d'ailleurs que chez les mammifères — le rôle de ganglions lymphatiques accumulateurs de substances étrangères déposées dans leur zone d'action.

La série d'expériences sur l'action physiologique des latex, leurs divers ferments et les ferments d'origine animale a eu pour objet également le pigeon. Une des constatations histologiques de ces injections, constatation faite également sur des rats, a été la présence constante d'un grand nombre de lymphocytes — à l'exclusion presque complète d'autres globules blancs du sang — dans les environs immédiats de l'injection. Ceci soulève la question, si les lymphocytes n'étaient pas attirés par les produits de la protéolyse *in vivo* que produisent les injections de ferments ; la mort des animaux injectés avec les ferments devant probablement être attribuée à un empoisonnement par les protéoses arrivant en masse — sans hydrolyse intestinale et synthèse spécifique préalable — dans la circulation générale ; on pourrait se demander si les lymphocytes ne subissaient par un chémotaxis de la part des produits de la protéolyse. J'ai cherché à résoudre cette question du chémotaxis des lym-

phocytes, ce qui nous permettrait de mieux concevoir la présence de cette cellule dans les annexes de l'épithélium digestif.

EXP. XL. — On plume le cou d'un pigeon, ouvre la peau par une incision profonde et introduit entre les muscles et le derme une lamelle ronde enduite d'un peu de Liebig. Quelques bouts de papier à cigarette imbibés d'une solution de peptone de Witte sont également introduits de l'autre côté de l'incision. Au bout de deux heures, on rouvre la plaie, fait des frottis avec le papier à cigarette et fixe la lamelle par des vapeurs d'osmium ; les lamelles au Liebig m'ont donné une proportion de 70 p. 100 de lymphocytes, les 30 autres p. 100 étant composés de polynucléaires neutrophiles ; les frottis de papier à la peptone présentaient également une proportion élevée (plus de trois quarts) de lymphocytes ; mais le dénombrement exact était gêné par la présence de multiples hématies dégénérées à protoplasma très peu colorable et dont le noyau ne se laissait distinguer que difficilement de celui des lymphocytes (hémolyse produite par la peptone ?)

Néanmoins, ces résultats étant les mêmes à plusieurs reprises et confirmant les constatations histologiques faites sur les pièces prélevées aux endroits d'injection de ferments aux oiseaux, peuvent être, avec droit, interprétés dans le sens de l'existence d'une action chémo-tactique des produits de protéolyse sur les lymphocytes ; la présence des lymphocytes dans les annexes du tube digestif (follicules clos, plaque de Peyer) trouverait alors une explication chimico-mécanique, explication qui concorde assez bien avec ce que EHRLICH avait remarqué sur l'attraction que produit la destruction d'un épithélium sur certains leucocytes.

Ne pourrait-on pas tirer profit de cette explication pour essayer de concevoir le mécanisme de la délymphoïdisation de l'organisme par le thymus pendant l'inanition, en ce qui concerne l'afflux de lymphocytes destinés à être détruits ; si la présence des produits de protéolyse (nucléolyse) exerce une action chémo-tactique positive sur les lymphocytes, un cycle biologique serait constitué dans le thymus par le fait que la destruction amorcée des lymphocytes, déjà contenus dans l'organe attirerait par ses produits mêmes de nouveaux éléments du même ordre qui subiraient la destruction à leur tour. Pareillement, concevrait-on l'immigration qui, nous l'avons vu, ne constitue qu'un élément tardif de la lymphoïdisation thymique ; cet organe dérivé de l'endoderme digestif à sécrétion protéolytique, souvent latente, mais jamais absolument tarie, — car même chez l'embryon, on trouve de temps en temps des cellules épithéliales présen-

tant des signes de quelque activité (englobement) — constitue le seul endroit à l'intérieur de l'organisme, hormis les annexes du tube digestif proprement dit, où sont réalisées les prémisses qui correspondent aux conditions exposées du chémotaxis positif des lymphocytes.

En revenant aux oiseaux injectés avec les ferments, notons que l'organe présentait ici un aspect profondément congestionné et offrait de nombreux homologues des corps d'Hassal et des plasmodes. Je ne sais pas s'il faut attribuer ceci à l'action propre des ferments en injections sous-cutanées, à celle de l'empoisonnement protéosique, ou plus simplement à l'état de fièvre et — par suite — à l'état d'inanition progressive dans lequel se trouvaient les animaux injectés.

CHAP. III. — Morphologie et histologie comparée

§ 43. — LE THYMUS DES GRIMPEURS ET PASSEREAUX

Le nombre d'exemplaires de chaque espèce d'oiseaux étudiés au point de vue de la morphologie et de l'histologie, — hors les Gallinacés et les Colombins, — n'était pas assez grand pour me mettre complètement à l'abri des variations individuelles dans la position et structure du thymus. Néanmoins, les quelques données qui seront exposées pourront servir à établir surtout la diversité de l'emplacement anatomique du thymus chez les oiseaux, diversités qui correspondent probablement à des origines embryologiques différentes, comme ceci a été établi pour le Moineau et le Canard par HELGESSION et HAMILTON.

Un extrême à ce point de vue est représenté par le Merle (*Turdus merula*) chez qui le thymus tout entier est disposé très haut dans le cou sous le maxillaire inférieur, presque à la place que l'organe occupe, comme nous le verrons, chez les lézards. La structure histologique est normale et chez les oiseaux tués en automne le thymus est fortement lymphoïdique.

Un peu plus bas que chez le Merle est placé le thymus du Pivert (*Picus viridis*) : sur la veine jugulaire, immédiatement sous la grande glande à mucus on trouve deux à trois grains thymiques agglomérés, assez volumineux. Une coupe permet de reconnaître l'inc'usion d'un petit corps à structure épithéliale dans un des lobes thymiques lymphoïdisés.

Chez le Grand et le Petit Piquebois (*Picus major* et *minor*) le thymus est divisé en deux parties, dont une est disposée dans le tiers supérieur du cou. Ensuite un espace est libre de grains thymiques et le reste du

thymus est placé assez bas à la naissance même du cou. Un exemplaire de Petit Piquebois m'a montré des corps d'Hassal assez bien développés ; le même possédait des pseudomyoïdes concentriques en assez grand nombre.

Le thymus de l'Etourneau et du Chardonneret (*Sturnus vulgaris* et *Carduelis elegans*) se rapproche par ses dispositions de ceux que nous avons observés chez les oiseaux domestiques : c'est tout le long du cou que sont disséminés les grains thymiques aplatis et dont la structure histologique est l'habituelle.

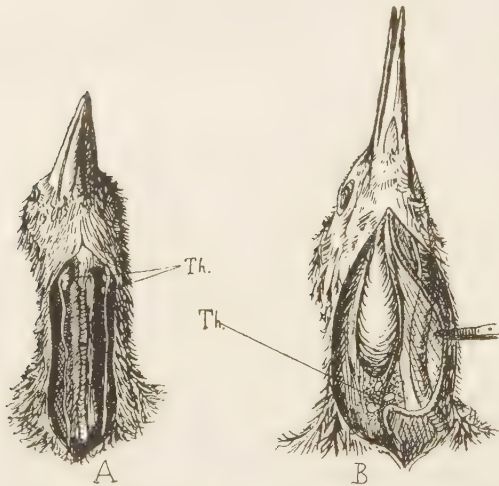


FIG. XXIV. Disposition du thymus chez : A. — le Merle ; B. — le Pivert. Th. thymus. 1/2 gr. nat.

Les Geais (*Garrulus glandarius*) présentent déjà une tendance vers l'abaissement du thymus. La partie inférieure du cou seule est occupée par les lobules de l'organe ; pourtant chez quelques exemplaires on voit un ou deux grains dans le milieu du cou. Les pseudomyoïdes sont parfois bien représentés, et, chez un individu, on trouva des myoïdes vrais dans un grain disposé près du thorax.

Chez tous les petits passeraux étudiés (Rouge-gorge : *Rubecula familiaris* ; Roitelet : *Regulus cristatus* ; Mésange bleue : *Parus cœruleus* ; Moineau : *Passer domesticus* et Alouette : *Alauda arvensis*) la distribution des grains thymiques est essentiellement variable selon l'individu et, probablement, l'âge. Les grains sont tantôt disséminés tout le long des formations cervicales, tantôt s'agglomèrent en groupes ou forment même un ruban continu (Rouge-gorge). Le volume, proportionnel à la grandeur générale de l'oiseau, est minime et la structure histologique est simple : la lobulisation peu prononcée et l'organe en général très lymphoïdique (automne).

L'oiseau, dont le thymus tout entier était disposé le plus bas, semble être la Chouette (*Strix flammea*). Le seul exemplaire que j'ai pu étudier de près possédait un organe assez volumineux, mais presque enfoncé dans le thorax ; aucun autre grain thymique n'était visible dans le cou.

Nous pouvons conclure de cette énumération rapide à l'absence d'une règle fixe déterminant l'emplacement anatomique exact du thymus dans la classe des oiseaux. Si chez les mammifères une seule ébauche provenant de la troisième poche peut donner lieu à la formation de thymus tantôt cervicaux tantôt thoraciques, ou même des deux à la fois, sans parler de la possibilité évoquée par certains auteurs de l'existence d'une ébauche provenant de la quatrième poche — chez les oiseaux deux et peut-être trois ébauches de chaque côté donnent lieu à la formation de thymus anatomiquement très divers. Ceci n'implique en rien l'absence de homologie entre le thymus des mammifères et celui des oiseaux, car, comme nous verrons ensuite, cette homologie ne peut pas être basée sur une provenance de telle ou autre poche, puisque l'organe n'est pas du tout primitivement branchiomère.

§ 44. — LA RÉGRESSION THYMIQUE CHEZ LES OISEAUX

Les oiseaux adultes et surtout les oiseaux âgés possèdent un thymus nettement réduit ; il existe à ce point de vue des différences entre les oiseaux domestiques et les oiseaux en liberté ; chez les premiers, c'est surtout la substitution graisseuse qui transforme l'aspect de l'organe ; chez les derniers, les lobules de l'organe sont entourés de tissu conjonctif à fibrilles qui le sépare en grains isolés ; cette différence est due au fait que les oiseaux domestiques ne subissent pendant leur vie aucune inanition appréciable ; les oiseaux en liberté, au contraire, sont sujets à des jeûnes périodiques qui correspondent aux époques des migrations ; ainsi, l'épuisement du fonds thymique se fait régulièrement et périodiquement chez les oiseaux en liberté, et sous ce point de vue, il faut considérer l'absence ou la présence des corps d'Hassal ou homologues, ainsi que de leurs restes (cystes, cavités à détritits et à phagocytes) comme des *témoins* d'inanition subie.

Dans tous les cas, on peut constater que la régression thymique est un fait aussi général chez les oiseaux que chez les mammifères et que, si ce n'est pas par épuisement du fonds thymique, épuisement fonctionnel, alors c'est par transformation en cellules foncées que l'épithélium thymique subit une réduction telle, que chez certains animaux on n'en trouve que des traces. Si l'on inanitie un oiseau âgé, l'activité épithéliale que l'on constate dans son thymus est relativement faible ; il est probable que dans ces cas d'autres organes remplacent dans son rôle fonctionnel

le thymus, à moins que le besoin qu'a l'organisme à activer le métabolisme de ses réserves soit beaucoup plus réduit à l'état de vieillesse qu'à l'état infantile. Une révivescence du thymus peut être produite même chez les oiseaux âgés par la suralimentation, mais la multiplication de l'épithélium est extrêmement rare. C'est un fait général chez les animaux âgés que le nombre de corps d'Hassal et autres formations épithéliales est de beaucoup moindre dans leur thymus, par comparaison avec les animaux jeunes dans les mêmes conditions ; ceci se voit surtout chez les oiseaux et peut-être expliqué par la même notion de l'épuisement du fonds thymique épithélial.

B. REPTILES

CHAP. I. — Morphologie générale du thymus des reptiles

§ 44. — ANATOMIE

La structure du thymus offre tant de ressemblance chez les représentants des trois ordres étudiés par moi que je me crois autorisé de réunir dans une commune description le thymus des Sauriens, des Chéloniens et des Ophidiens.

L'emplacement anatomique varie pourtant : tandis que chez les serpents l'organe est disposé à proximité et au-dessus du cœur, il est au contraire placé très haut dans le cou chez les lézards et les caméléons. Le thymus des tortues occupe une place intermédiaire — à l'embranchement de la carotide avec la sous-clavière, et je ne m'explique pas autrement que par une confusion avec des parties lymphoïdisées de la thyroïde, l'indication qu'on trouve chez certains auteurs concernant son emplacement près du cœur.

Les deux ou quatre lobes du thymus du serpent sont parfois confluent sur la ligne médiane du corps, tandis que les thymus des sauriens et chéloniens sont pairs et symétriquement latéraux ; encore moins que chez les oiseaux, on peut parler ici d'une capsule thymique différenciée ; pourtant, chez plusieurs espèces de lézards (*Uromastix*, *Agame*, *Scinque*) il existe une formation analogue — la « logette thymique » : le tissu conjonctif environnant qui n'appartient pas en propre à l'organe — puisqu'on peut enlever celui-ci sans léser la logette — ce tissu subit une modification spéciale. En tapissant la cavité destinée à loger le thymus,

il s'enrichit en chromatophores et constitue autour de l'organe une gaine extérieure résistante et fortement pigmentée. La dissection ordinaire ne met pas bien en évidence la logette thymique, car pour arriver sur le thymus on est obligé d'en détruire les parois, mais il suffit de pratiquer chez les lézards nommés une section à travers le cou à l'endroit où se trouve le thymus (en arrière de l'oreille) : la surface de la section permettra de voir le thymus disposé dans une logette spéciale ; d'ailleurs, les coupes microscopiques laissent aussi voir cette logette, mais sans permettre, comme cela se conçoit, d'affirmer son individualité morphologique ; il est évident que la capsule thymique et la logette ne sont pas homologues, puisque la première est une différenciation du tissu conjonctif propre de l'organe, tandis que la logette n'est qu'une formation étrangère représentant les parois de la cavité où est logé l'organe. Le fait que la pigmentation des environs du thymus est très accentuée aurait pu faire croire que le rôle de celle-ci consiste dans la protection de l'organe, disposé près de la superficie du corps chez les lézards, contre la lumière solaire, qui pourrait par analogie avec les radiations X ou β léser la population lymphocytaire du thymus. Mais cette hypothèse est battue en brèche par le fait que la pigmentation des environs du thymus se retrouve chez les reptiles à organe disposé profondément à l'intérieur du corps (et même — chez les poissons).

Le thymus des reptiles est rarement divisé en lobes et lobules ; quand cette division existe, elle est incomplète ; les travées ne font qu'entailler l'organe, rappelant en ceci les stades embryonnaires du thymus des mammifères ; beaucoup plus souvent, on voit l'organe constitué par des grains isolés, mais en nombre limité, quatre de chaque côté au plus. Ceci à une remarquable exception près : chez le *Psammodrome* on voit le thymus (ou « les » thymus) se poursuivre sur presque toute la longueur du cou par un véritable chapelet de 6 à 7 grains de chaque côté, complètement isolés, sauf un tractus conjonctif qui les unit l'un à l'autre. Ces lézards dont l'étude embryologique serait à faire, présentent donc un véritable

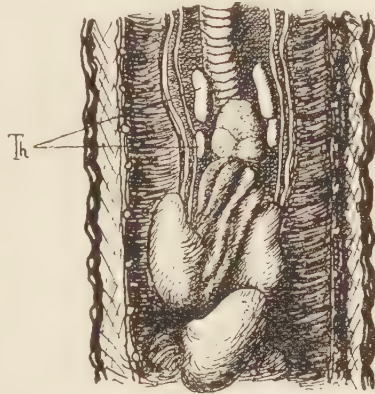


FIG. XXV. — Disposition du thymus chez la Vipère à cornes (*Cerastes corn.*). Th. — thymus, à côté de la thyroïde et des gros vaisseaux. 1/2 gr. nat.

thymus d'oiseau et ceci régulièrement sur tous les exemplaires disséqués. Chez les serpents, surtout chez les Cerastes, on trouve dans la bonne saison, été et automne, une très grande quantité de graisse autour du thymus. La quantité de graisse ou de tissu aérifère la remplaçant est moindre, toutes proportions gardées, chez les sauriens et les chéloniens. Il est évident que, de même que pour le thymus cervical et thoracique des mammifères, l'emplacement anatomique de l'organe — par la présence de masses musculaires mobiles à proximité — joue un rôle dans le plus grand ou le moindre développement de la graisse périthymique.

Je donnerai ici en quelques mots la description des particularités anatomiques du thymus chez les espèces étudiées.

Chez le Caméléon vulgaire, ainsi que le faisait prévoir sa qualité de saurien, le thymus possède une position analogue à celle qu'il occupe chez ces derniers. C'est très haut dans le cou, derrière la mâchoire inférieure, que l'on découvre en suivant la veine jugulaire de bas en haut, des petits corps blanchâtres, en lentille, disposés latéralement sur le paquet nervoso-vasculaire de chaque côté du cou. Les thymus ne sont que deux et je n'ai pas rencontré, ni chez les exemplaires tout jeunes, ni chez les adultes, de thymus en plus grand nombre. Mais l'organe peut être découpé en lobules microscopiques qui correspondent peut-être à plusieurs thymus d'origines différentes. La grandeur du thymus varie beaucoup, comme le prouvent les chiffres suivants :

	THYMUS EN MM.	
	Longueur	Largeur
Jeune Caméléon de 40 mm. de long.....	1,5	1
» » » 55 » » »	2	1,25
Caméléon adulte ♂ 150 » » »	2	1
» » ♂ 120 » » »	1,5	1
» » ♀ 125 » » »	3	2
» » ♀ 115 » » »	2,5	2

(Tous les exemplaires ont été pris à l'automne.)

Chez trois exemplaires ayant supporté le voyage de Bou-Sâada-Colomb-Béchar-Marseille, le thymus était fondu jusqu'à constituer un grain minime présentant la structure typique d'un thymus de reptile délymphotoïdisé.

Le thymus des Uromastix, Agames et Acanthodactyles présente la disposition caractéristique des lézards ; c'est sur la veine jugulaire que l'on trouve le thymus, recouvert en partie par les os hyoïdes et touchant latéralement le nerf vague ; pour trouver l'organe, le meilleur est d'inciser

le cou immédiatement derrière l'oreille, de débrider le tissu conjonctif et de se guider sur la veine. On trouve le plus souvent un seul thymus de chaque côté ; il peut être composé plus ou moins nettement de deux grains qui se suivent dans le sens de la longueur de l'animal. Je ferai remarquer que la thymectomie est aléatoire même chez ces gros lézards : on n'est jamais certain d'enlever tout l'organe, car parfois il existe, comme le montrent les coupes, encore un grain thymique très près de l'oreille. Il faut craindre aussi les lésions du vague ou de l'hypoglosse qu'il est difficile d'éviter et la perte de sang très abondante qui a lieu dès qu'on enlève l'organe et devant laquelle on est impuissant. Nous reviendrons d'ailleurs plus bas sur la thymectomie en général. (§ 59).

Le thymus du Scinque se comporte comme le thymus des autres lézards : il est composé de deux grains assez distincts, parfois séparés complètement l'un de l'autre, et entourés chacun du tissu pigmenté de leur logette. Le thymus le plus intéressant est celui du *Psammodrome* de Tunisie, divisé, comme nous l'avons dit, en un chapelet de grains et dont la figure xxvi donne une idée.

La disposition du thymus chez les diverses espèces de tortues étudiées variait peu ; il est également entouré de tissu pigmenté et parfois de graisse.

Chez les serpents, les éléments de variabilité anatomique du thymus consistent surtout dans la confluence plus ou moins prononcée des grains thymiques. La disposition typique présente deux grands lobes au-dessus et de chaque côté des gros vaisseaux, presque immédiatement près du cœur et de la glande thyroïde, lobes qui peuvent être surmontés par deux grains plus ou moins rapprochés. Chez les *Caelopeltis*, le thymus est composé par des grains confluent, qui, quand ils sont entourés de graisse, simulent un organe indivis et presque médian.

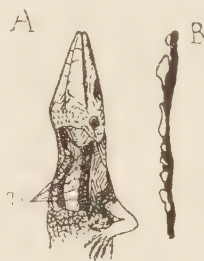


FIG. XXVI. Disposition du thymus en chapelet chez le *Psammodrome*. B — le chapelet $\times 4$.

§ 46. — VAISSEAUX, LYMPHATIQUES, NERFS

L'injection vasculaire des reptiles ne m'a donné des résultats appréciables en ce qui concerne le thymus que chez la tortue. Chez les lézards et les serpents elle ne remplit pas bien les vaisseaux de l'organe, et je me contenterai de décrire les résultats de l'injection chez la tortue

en donnant pour les lézards et les serpents les observations faites sur coupe d'organes ligaturés.

Le thymus des tortues est fourni par deux vaisseaux artériels qui s'épanouissent dans son centre en envoyant des capillaires à la périphérie (fig. XXVII); ceux-ci se jettent dans les veines qui l'entourent, mais qui passent également dans son parenchyme. Il est à remarquer que ce sont bien les vaisseaux qui constituent l'élément le plus instable du thymus des reptiles : parfois on réussit à obtenir un réseau dense de vascularisation ; parfois, au contraire — notamment dans l'organe lymphoïdisé — celui-ci est très pauvre.



FIG. XXVII. Thymus de *Clemmys leprosa*,
injection vasculaire. Obj. C Oc. 2.

De même, chez le lézard, un thymus ligaturé à l'état lymphoïdique montre des vaisseaux fins à parois très peu visibles et avec quelques hématies de place en place. Au contraire, malgré son volume diminué, l'organe délymphoïdisé possède de nombreux vaisseaux largement béants bourrés d'hématies et à parois épaissies. Nous revoyons ici ce que nous avons déjà constaté chez les vertébrés supérieurs : c'est le thymus normal qui possède des vaisseaux rares et étroits et le thymus « involué » qui a une vascularisation prononcée, un afflux sanguin puissant. Étrange organe dont

la prétendue déchéance se manifeste par un phénomène de pléthore !

Il y a peu à dire sur le système lymphatique de notre organe chez les reptiles. Comme chez les oiseaux, le thymus se remplit entièrement par l'injection portée dans ses environs immédiats ou dans son intérieur ; il existe un sinus lymphatique périthymique entre l'organe proprement dit et sa logette, avec un système de sorties lymphatiques qui s'y abouchent. Le thymus est encore ici par lui-même un vaste sinus lymphatique.

Pour les nerfs du thymus des lézards, c'est l'Agame qui m'a fourni les meilleures préparations. Ils se colorent ici bien par le Bleu de Méthylène en montrant le réseau superficiel, mais je n'ai pas pu voir d'arborisations internes, ni par cette méthode, ni par la méthode de Golgi. L'or ne m'a pas donné, non plus, qu'une faible coloration de nerfs superficiels,

CHAP. II. — Les éléments constitutifs

§ 47. — ASPECT ET RELATIONS DES ÉLÉMENTS CONSTITUTIFS

Nous retrouvons les mêmes éléments dans le thymus des reptiles : lymphocytes, épithélium, connectif. J'insiste sur le fait que le thymus reptilien présente les plus étroites analogies avec celui des oiseaux : c'est la même tendance à l'envahissement connectif, qui isole les éléments épithéliaux en îlots ; la même simultanéité d'activité chez plusieurs éléments épithéliaux à la fois. Les corps d'Hassal sont détruits avant d'avoir pu constituer des organites volumineux et multicellulaires. La phagocytose due à l'invasion leucocytaire offre les mêmes caractères d'intensité et de précocité que chez les oiseaux ; de même trouve-t-on souvent des cellules géantes à disposition plus ou moins cyclique.

Nous ne nous arrêtons pas à la description des lymphocytes du thymus — ce sont les mêmes cellules que l'on trouve dans le sang des reptiles, et leur plasma, très apparent avec une bonne fixation et un bon objectif, porte les granulations caractéristiques. Il est regrettable que certains auteurs, travaillant il est vrai avec des fixateurs très peu appropriés — tel que le Bouin — aient pu dessiner les lymphocytes thymiques comme des « noyaux libres ».

Il est plus difficile d'étudier la structure fine des cellules épithéliales tant à cause de la mauvaise colorabilité de leurs différenciations plasmatiques qu'à cause de la petitesse des éléments du chondriome ; ceux-ci au repos sont composés de grains fins et de très courts bâtonnets parfois disposés bout à bout ; on ne voit pas de formes ondulées même dans les cellules en activité ; par contre, on y observe des Fadenkörner assez bien distincts (fig. 7, pl. III). Les images de sécrétion se voient bien sous condition de bonne fixation ; aussi bien chez la tortue que chez les serpents les grains de sécrétion sont facilement solubles dans les fixateurs acides ; chez le lézard ils offrent plus de résistance et on voit souvent dans les frottis, fixés simplement à l'alcool absolu, de bonnes images des cellules épithéliales réticulaires et remplies de grains (fig. 25, pl. IV).

Quelques auteurs, qui ont étudié le thymus des reptiles, nient l'existence d'un composé épithélial de l'organe ; pour eux la trame totale serait connective et simulerait l'aspect épithélial. Il est évident qu'en restant sur le terrain morphologique on ne peut que constater l'existence des deux types cellulaires sessiles, sans pouvoir décider catégoriquement

de leur nature. Mais cette existence de deux formes différentes est hors de doute : il suffit de colorer une coupe avec un mélange polychrome simultané pour voir nettement qu'à côté d'éléments à plasma plus fortement acidophile il en existe d'autres presque neutrophiles ; les premiers présentent des différenciations plasmiques fibrillaires, les seconds — des différenciations réticulaires. Le noyau des premiers est fusiforme, quand il est disposé dans le sens de la longueur dans la coupe ; il est au contraire ordinairement rond en section transversale et son abondance en chromatine permet de le reconnaître, quel que soit son contour. Le noyau des seconds est clair, vésiculeux et de forme irrégulière, sans aucune tendance à l'allongement ; quelques grains chromatiques peu nombreux — jamais périphériques — le caractérisent à l'œil le moins expérimenté. Tout le port général de ces deux types cellulaires les distingue : les uns sont sans limites bien nettes, confluent, à prolongements larges et syncytiaux — les autres sont du même type réticulaire que l'on rencontre, par exemple, dans la rate des reptiles. Enfin, même la tendance à l'agglomération dans le thymus des reptiles adultes devrait permettre de reconnaître l'épithélium thymique, tel que nous l'avons rencontré chez d'autres vertébrés et qui est suffisamment identifié au point de vue morphologique par sa structure fine, son chondriome et sa sécrétion. Sa quantité diminue avec l'âge des animaux, comme nous verrons, mais même chez les lézards les plus gros (= les plus âgés) les îlots épithéliaux sont présents, bien qu'en petit nombre.

Le réticulum connectif est considérablement développé, non seulement à la périphérie du thymus, mais d'emblée dans toute son épaisseur, ainsi, d'ailleurs, que chez les oiseaux. Ses cellules, ses noyaux conservent le type connectif habituel, aisément reconnaissable. La seule modification que l'on rencontre chez le jeune et aux périodes de lymphoïdisation a rapport avec cette dernière : il s'agit de divisions (amitotiques en partie) qui font naître au dépens de ce réticulum leucopoïétique de nouveaux lymphocytes. On voit bien ces images dans le thymus des Gecko et celui des Uromastix.

Nous avons déjà dit que les vaisseaux du thymus des reptiles se signalent par leur variabilité : leur réplétion varie avec le mode de nutrition de l'animal et avec la saison. Mais on n'assiste que rarement à la vraie destruction d'un vaisseau et encore il s'agit alors d'un fin capillaire, qu'entourent des cellules du syncytium épithélial. On voit celui-ci entrer en sécrétion simultanément, après s'être disposé en rangs concentriques,

phénomène analogue à la formation d'une cellule géante chez les oiseaux ; seulement ici les limites cellulaires restent mieux visibles. Aucune destruction de vaisseaux de calibre plus important n'a lieu. Quand arrive une période de lymphoïdisation on voit les vaisseaux thymiques se contracter et ne plus contenir un aussi grand nombre de cellules sanguines qu'auparavant ; leurs parois se rapprochent et la lumière vasculaire disparaît. Toutefois avec un bon objectif on voit, même dans les thymus très lymphoïdisés, que cette sorte de travées apparentes est creuse à l'intérieur et que même par place il y subsiste en témoins quelques globules rouges aplatis. (C'est une simple expression d'une vaso constriction permanente, peut-être même déterminée par l'action mécanique de la foule lymphocytaire. Le vaisseau contracté restera en cet état jusqu'à la prochaine période de délymphoïdisation et d'activité sécrétoire du thymus, quand l'afflux sanguin pourra trouver des voies toutes prêtes. S'il y a à ce moment une vasoformation nouvelle, elle ne concerne que quelques capillaires, mais même ceci est douteux pour l'organe délymphoïdisé d'adulte, tellement rares sont les mitoses ou autres formes de division cellulaire à la période correspondante.

Le mode de formation des corps d'Hassal, des cystes ciliés ou non, est le même chez les reptiles que chez les autres vertébrés étudiés : je n'ai vu aucune image qui puisse faire douter ici du caractère épithélial de ces formations. Quelques mots seulement en ce qui concerne leur fréquence.

J'ai pu étudier des Gecko en toute saison, car en Provence on les trouve parfois même en plein hiver. Les Gecko — insectivores — commençaient leur inanition annuelle au moment où la faune entomologique diminuait avec la fin de l'été ; ils reconstituaient leurs réserves dès le mois de mars. Aussi le maximum des corps d'Hassal dans le thymus tombait-il sur les mois de la fin de l'été — (août-septembre) ; au début de l'hiver, le nombre des corps d'Hassal était sensiblement diminué (novembre), mais la quantité de formation cystique était alors à son apogée ; en hiver, la formation, mais aussi la destruction des corps d'Hassal continuait et était encore manifeste au commencement du printemps, bien que des signes de lymphoïdisation faisaient alors leur première apparition. La belle saison apportait des Gecko au thymus fortement lymphoïdique et à l'épithélium en repos, sans trace de corps d'Hassal ; s'il subsistait quelques cystes, ils étaient en voie de comblement.

On voit que les relations entre les corps d'Hassal et l'inanition sont indirectes chez ces animaux : la destruction par l'inanition plus pro-

longée fait diminuer leur nombre primitivement élevé. Ensuite la formation et la destruction vont de pair jusqu'au moment de la nouvelle lymphoïdisation. Je ferai remarquer que ces données concernent les corps d'Hassal vrais, homologues à ceux des vertébrés supérieurs et non les formations concentriques dont nous reparlerons tout à l'heure.

§ 48. — GENÈSE ET MULTIPLICATION DES ÉLÉMENTS THYMIQUES

Je n'ai pas pu me procurer de jeunes embryons de reptiles ; des œufs que je devais à l'obligeance de M. le Dr SEURAT n'ont pas dû, malgré les soins dont on les entourait, trouver les conditions propices au développement. Je commencerai donc la description par de jeunes Geckos qui, à la sortie de l'œuf, mesurent près de 20 mm. de longueur. Le thymus est évidemment déjà lymphoïdisé, mais l'observateur le plus incrédule ne peut douter du caractère épithélial de la majorité des cellules de la trame. On ne voit encore ni corps d'Hassal ni formation atypiques quelconques, mais bien quelques englobements épithéliaux ; une coupe transversale du thymus de Gecko à ce moment présente absolument le même aspect qu'une coupe analogue provenant d'un poulet à l'éclosion ; des formations connectives sont pourtant présentes et développées à la périphérie ; quelques travées pénètrent jusqu'au centre de l'organe.

Un Gecko un peu plus grand (25 mm.) nous permet de saisir les modifications caractéristiques de l'organe. Les images d'englobement épithélial sont plus nombreuses et les premières images de sécrétion apparaissent. Dans tout l'organe coupé en séries je ne trouve que deux corps d'Hassal composés de deux et de trois cellules, mais ces corps d'Hassal présentent de l'intérêt en ce que leur origine épithéliale est certaine — aucun élément connectif ne se trouve à proximité. Pourtant ces derniers continuent à se développer et continuent également à donner naissance, ainsi que l'on peut s'en rendre compte aisément, à des lymphocytes.

Un Gecko du stade suivant (de 30 mm.) n'a été tué que trois jours après sa prise, donc était inanitié. Les corps d'Hassal de cet exemplaire sont beaucoup plus accusés que chez les autres de même dimension et c'est dans ce thymus que l'on rencontre les premiers myoïdes (formes à striation concentrique) ; normalement ils apparaissent beaucoup plus tard, pas avant que le Gecko ait près de 45 mm. — ou plutôt pas avant la fin de l'été, car c'est à ce moment, que l'on trouve le Gecko de 4 à 5 cm. de longueur. Les cellules à striation concentrique se laissent assez facile-

lement identifier dans le jeune thymus inanitié. Sans hésitation possible on est obligé de leur attribuer une nature connective par suite de relations nettes et indiscutables avec les travées conjonctives de l'organe. En même temps on constate des images de sécrétion épithéliale et un arrêt dans la formation autochtone des lymphocytes. On ne peut se défendre contre l'impression que ces corps concentriques représentent des lymphoïdes avortés, tant leur relation avec le connectif se laisse comparer avec ceux des jeunes lymphocytes. Mais je n'insiste pas, en réservant la question des myoïdes en entier pour le paragraphe suivant.

Au stade de 35 à 40 mm. le thymus lymphoïdique du jeune est complètement constitué et toute

l'évolution ultérieure ne lui apportera que des traits d'« involution ». L'épithélium de l'organe est encore tout entier présent, à quelques cellules accidentellement sécrétrices près. Cet épithélium ne montre presque pas de mitoses et, tant de thymus de Gecko qu'on ait l'occasion d'étu-

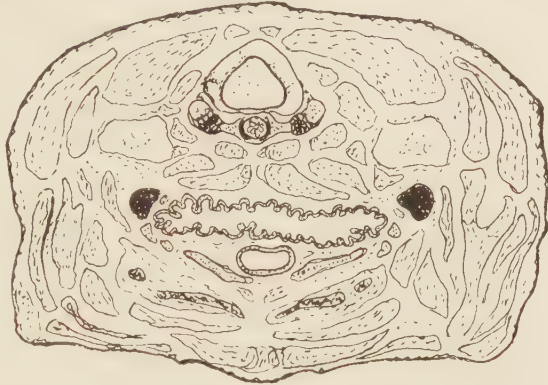


FIG. XXVIII. Coupe transversale du cou d'un Gecko de 25 mm. au niveau du thymus. Obj. a., Oc. 2.

dier, on ne verra que rarement des mitoses épithéliales. On conçoit que ceci avait pu conduire les observateurs à nier l'existence de l'épithélium thymique chez les reptiles : mais voit-on donc si souvent des mitoses épithéliales dans les thymus des mammifères — et, je pourrai ajouter, — dans les épithéliums glandulaires en général ?

On remarque au stade d'automne (45-50 mm.) les premières manifestations de l'activité physiologique périodique. Je veux noter ici que ces images de sécrétion dans le thymus présentent beaucoup d'analogie avec les images que l'on rencontre dans les corps épithéliaux voisins : l'épithélium de ces derniers offre également une structure réticulaire et l'on y constate souvent la présence de grains dont les affinités sont comparables à ceux de l'épithélium thymique ; ceci nous apporte un argument de plus au profit de l'interprétation sécrétoire de la fonction de ce dernier.

La question du mode d'activité physiologique de l'épithélium thymique — holocrine et sujet à destruction, sans renouvellement presque —

ne peut-être tirée au clair que par un calcul concernant le nombre de ces éléments à divers stades. J'ai essayé de faire ce calcul, évidemment très approximatif, en me basant sur le dénombrement des éléments dans les coupes en série.

Chez le Gecko dans la première année de sa vie, le nombre des cellules indubitablement épithéliales du thymus est de 50 en moyenne dans une coupe de $1/300^e$ de mm. d'épaisseur. Une soixantaine de ces coupes est nécessaire pour mettre tout le thymus en série : ceci nous fait près de 3.000 cellules épithéliales dans l'organe. Chez le jeune animal hibernant le nombre des cellules en sécrétion dépasse rarement une à deux par coupe ; l'organe étant diminué, 40 coupes transversales sont suffisantes pour épuiser sa longueur, ceci donne de 40 à 80 cellules sécrétantes à un moment donné.

L'organe à la fin de l'hiver ne possède que près de 40 cellules épithéliales par coupe et est épuisé en 30 coupes, ce qui fait 1.200 cellules restantes. Donc la diminution comporte près de 1.800 cellules pour une période de 4 mois, ce qui correspond une quinzaine de cellules en sécrétion, en moyenne, par jour. Ceci représente un processus même trop rapide pour un animal poikilotherme, une période d'hibernation et un organe si peu volumineux. Ajoutons que le processus de sécrétion doit être lent, puisque, comme nous l'avons vu tout à l'heure, on voit à un moment donné 40 à 80 cellules en travail sécrétoire, ce qui représente la somme de plusieurs jours.

Les 1.200 cellules restantes devront doubler au bout de 8 mois, car c'est près de 2.400 cellules épithéliales que l'on trouve chez le Gecko à la fin de l'été de la deuxième année de sa vie (50 coupes à 50 cellules épithéliales). Ceci est compatible avec le petit nombre de mitoses épithéliales que l'on rencontre dans l'organe d'été, car celles-ci se distribuent alors sur 240 jours de la bonne saison (ce qui fait pour 1.200 cellules 5 mitoses par jour pour tout l'organe).

On voit que la première année de sa vie coûte au Gecko presque la moitié de son épithélium thymique et qu'au début de l'année suivante son épithélium thymique total est diminué — malgré la régénération — d'un cinquième (3.000 : 2.400). Si la diminution suit cette même marche tous les ans, le fonds thymique de Gecko serait épuisé au bout de 5 ans. Notons que ceci dépasse la durée moyenne de la vie de ce saurien, au moins en terrarium. Il serait intéressant de pouvoir établir une statistique analogue — et plus précise — sur le thymus des reptiles dont la longévité

est connue, telles les tortues grecques, qui vivent près de vingt ans. Il est vrai que le volume de l'organe est ici beaucoup plus grand.

Nous passerons maintenant à l'étude des formations myoïdes du thymus ; leur abondance et la netteté de leurs relations chez les reptiles fait de ces derniers un vrai objet de choix à ce point de vue.

§ 49. — ETUDE DES MYOÏDES

Tandis que, en ce qui concerne les corps d'Hassal vrais, la majorité des thymologistes est arrivée à peu près à une opinion uniforme en leur attribuant un caractère épithélial — et moi-même je viens d'apporter à cette vue une série d'arguments positifs tirés de leur structure fine et des réactions de leur contenu, — la question des cellules myoïdes reste jusqu'ici relativement obscure.

Que comprend-on sous ce nom de cellules myoïdes ? La réponse même à cette question élémentaire n'est pas facile ; primitivement on a appelé ainsi des images de fibres allongées que l'on rencontre parfois dans le thymus des vertébrés inférieurs et qui présentent une similitude frappante avec les fibres contractiles doublement striés (LEIDIG). En 1888, S. MAYER a « élargi » la question en attirant l'attention sur le fait que, dans les formations globulaires que l'on appelait aussi « corps d'Hassal unicellulaires », on peut distinguer également une double striation, qui les rapproche des images de la première catégorie. Enfin, plusieurs chercheurs (v. Historique) ont signalé des formes intermédiaires à structure myoïde plus ou moins prononcée, aussi bien dans le thymus des vertébrés inférieurs que dans celui des mammifères. Dernièrement, WASSJUTOTSCHKINE a même constaté une « structure myoïde » dans les éléments connectifs qui pénètrent dans le thymus du poulet.

Qu'est-ce donc, qui sert de trait d'union entre ces formations, dont l'aspect morphologique est en général dissemblable ? Précisément le fait qu'elles présentent toutes à tel ou autre point une ressemblance avec les muscles striés. Mais « ressemblance » est chose vague, et il nous faut analyser en détail ces diverses structures pour arriver à les comprendre et à les classer, sans se laisser hypnotiser par le seul fait de « ressemblance ».

Prenons un thymus de reptile, de préférence d'un animal ayant jeûné un temps court ; on verra alors presque à coup sûr une série de structures myoïdes, c'est-à-dire présentant un aspect de double striation ; une de ces structures — qui saute aux yeux, quand on a la chance de

tomber dessus, mais qui est relativement rare — se présente sous la forme de masse allongée libre sans connexion visible avec les éléments de l'entourage ; souvent plusieurs noyaux allongés sont disposés à sa périphérie. Les colorants neutres, le BrH, l'hématoxyline au fer colorent ici nettement des grains et bâtonnets disposés régulièrement de manière à former l'image familière de la fibre striée ; les fixateurs et les colorants des mitochondries se comportent envers ses formations comme envers les muscles typiques et on constate que les colorations « neutrales régressives » de HEIDENHAIN donnent ici la même image inverse que dans le muscle ordinaire. Il n'y a aucune raison, autant que l'on donne croyance au méthodes d'investigation histologique que nous possédons, pour nier la nature musculaire véritable de ces formations. Est-ce qu'elles sont contractiles — c'est-à-dire jouent-elles un rôle physiologique en rapport avec leur structure ? Je ne le crois pas et ceci pour les raisons suivantes : 1^o jamais on ne voit de modifications de structure qui pourraient indiquer que la pénétration du fixateur ait surpris ou produit une contraction de la fibre ; 2^o leur périphérie n'est pas lisse, mais érodée et la striation disparaît aux deux bouts de la forme allongée comme si c'étaient des éléments dégénérés ou attaquées par protéolyse, comparables à des lambeaux musculaires analogues, que l'on rencontre dans les tissus d'animaux injectés avec des ferments ; 3^o on ne voit pas que ces fibres musculaires possèdent des points d'attache sur lesquels pourrait s'exercer la tension mécanique de la contraction.

Je répète que ces formations musculaires vraies sont rares. Parfois on trouve un thymus où ils sont représentées en grand nombre (fig. 19, pl. III) ; parfois on peut étudier une série de thymus d'une espèce donnée, sans rencontrer ces formes myoïdes typiques.

Mais ces formations ne sont pas les seules qui aient l'aspect myoïde. Des cellules rondes, libres ou à quelques prolongements les unissant à la charpente thymique, présentent également une ressemblance avec le muscle. A quoi se borne cette ressemblance ? A peu de chose : en effet, la cellule possède un noyau central ou légèrement excentrique, parfois un second accolé au premier, ou, au contraire, reporté à la périphérie ; parfois même, dans une coupe épaisse ou une série de coupes, on n'y voit aucune trace de noyau, qui d'autres fois est remplacé par un grumeau basophile. Autour du noyau il y a un peu de plasma non différencié, mais ensuite tout le corps plasmatique est composé de stries alternativement plus claires et moins réfringentes (sombres). L'ordre qui préside à la disposition

de ces stries est variable : le plus souvent elles sont assez régulièrement concentriques, le centre du noyau étant le centre géométrique, mais non moins souvent les stries se contournent et se pelotonnent en cocon, dessinant des courbes dépendant de deux ou plusieurs centres, sans que l'on puisse dire que dans ce cas il existe nécessairement plusieurs noyaux ; telle est l'image qui se présente en coupe et sans coloration. Voyons à quoi cela correspond en espace : les stries concentriques peuvent être, en effet, la coupe optique d'une série de sphères plus ou moins parfaites emboîtées comme cela a lieu dans la coupe d'un oignon de plante. Ceci n'est pas le cas dans nos formations : la preuve est apportée par la dissociation sur coupes. Ce myoïde ne se clive pas avec plus de facilité dans un sens que dans un autre ; on ne peut pas l'« épilucher » — comme un corps d'Hassal. Il se morcelle, au contraire, irrégulièrement et chaque morceau de tranche est irrégulier et nous montre de nouveau la succession des stries. Il ne nous reste que la seconde possibilité de structure : la présence de fibrilles disposées concentriquement ou en spirales au sein du plasma. (Concentriquement ou en spirales ? — cela revient à demander si c'est une seule fibrille continue ou plusieurs indépendantes qui forment notre striation. Je n'ai pas pu élucider ce point).

Adressons-nous maintenant au résultat des colorations ; colorons en premier lieu par le T-E-N : les fibrilles se colorent en une teinte plus foncée, mais on ne voit aucune apparence de striation double, tandis que le muscle montre parfaitement le détail de sa structure avec le T-E-N. Colorons avec l'hématoxyline au fer : l'apparence myoïde saute aux yeux ; même chose avec le BrH, mais ici on voit que la constitution des fibrilles n'est pas uniforme, qu'elles sont composées de grains rapprochés. Avec les colorations mitochondriales — aucune apparence de striation double, mais apparition de morceaux irréguliers assez volumineux disposés entre les fibrilles et à la périphérie des myoïdes. Les fibrilles sont donc acidophiles et sidérophiles, elles ne prennent pas les colorants basiques et ne sont pas composées de lipoïdes. Avec les colorants électifs du tissu conjonctif elles prennent une teinte qui se rapproche, mais n'est pas identique à la teinte des fibres conjonctives ; elles prennent l'orcéine comme des fibrilles élastiques. Ce qui est le plus remarquable parmi les résultats donnés par les colorations, c'est le fait que la double striation n'apparaît qu'avec l'emploi de colorants foncés, opaques ; il est impossible d'obtenir l'aspect doublement strié avec les colorants acides clairs, perméables à la lumière. En analysant de plus près, on se rend compte que la double

striation de ces myoïdes globuleux, striation uniforme et ne se présentant bien qu'en une partie de leur corps protoplasmique, est un phénomène optique dû à une sorte d'interférence de lumière. Le schéma de la figure XXIX montre que par l'entrecroisement de deux séries de stries concentriques, disposées l'une dans un plan et l'autre dans un autre, on obtient l'image de double et même triple striation. Jusqu'à tant que ces stries-fibrilles restent transparentes et plongées dans un milieu présentant un indice de réfraction peu élevé, on ne voit qu'une série de stries diversement disposées, se projetant les uns sur les autres, mais analysables par la

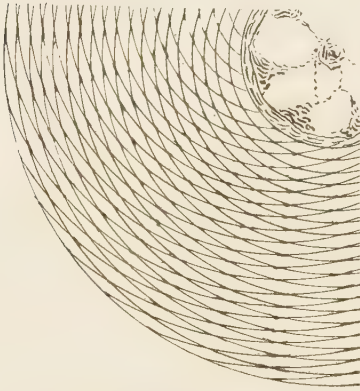


FIG. XXIX. Schéma de la « double » striation d'un pseudo-myofibril globuleux.

mise au point différente. Il suffit de rendre ces fibrilles opaques et imperméables à la lumière en les colorant par une substance foncée, pour qu'immédiatement les points d'intersection des stries apparaissent en plus sombre là où la lumière est doublement absorbée. On voit que, d'après la disposition des stries à distance égale les unes des autres, il est nécessaire que les points d'intersections régulièrement disposés donnent une image également régulière et périodique. Il existe encore un moyen pour s'en rendre compte : si on change la mise

au point en observant un muscle, les images obtenues seront indépendantes et sériées ; à chaque mise au point correspondra une image définie. Si, au contraire, on varie la mise au point en observant un myoïde globuleux, la position des stries transversales changera *continuellement* : ils se « plieront » à gauche ou à droite, sans cesser d'être visibles. On se rend nettement compte que ces grains et stries ne sont pas matériels, mais dus à une absorption de lumière sur les points nodaux du système strié, points qui varient selon les positions du système de stries.

L'origine des cellules striées a été peut-être plus discutée que leur structure étudiée. On les a, par une tendance au monisme, louable mais déplacée, considérées comme de vraies cellules musculaires transformées et dégénérées dans le thymus. Nous avons vu que rien dans leur structure ne permet un rapprochement pareil. D'autres auteurs les envisagent comme une partie de l'épithélium. Cette opinion est séduisante — elle

est particulièrement séduisante pour moi, car j'ai pu constater des structures myoïdes de l'épithélium, dont j'ai déjà parlé au § 8. Il serait donc facile de faire le rapprochement en se servant de ce trait d'union. Malheureusement pour elle, il existe une série de faits qui militent contre cette hypothèse : 1^o La structure fibrillaire du myoïde globuleux n'a rien de commun comme aspect et caractères histochimiques avec les structures semblables de la cellule épithéliale. Les dernières sont formées par le réticulum intracellulaire et ses mitochondries : les fibrilles du myoïde ont des réactions tout autres — on l'a vu — et ne contiennent pas de mitochondries. Les particules qui se colorent par l'Altmann sont des grumeaux anguleux, disséminés entre les fibrilles et à la périphérie du corps myoïde, et ne présentent aucun caractère d'élément de chondriome ; on les voit d'ailleurs également après les fixateurs les plus divers. 2^o Je n'ai jamais pu observer des stades de transition entre la cellule épithéliale et le myoïde. On pourrait penser à la « cellule claire » avec son plasma lamelleux, mais comment envisager l'élaboration des fibrilles si compliquées et régulières dans une cellule vide et à noyau qui ne tarde pas à dégénérer ? Si on pense à la « cellule foncée » il surgit une nouvelle objection, la 3^e : l'aspect du noyau du myoïde. Ce n'est pas un noyau de cellule épithéliale ; il est gros, clair, vésiculeux, il est vrai, et ceci va à l'encontre de sa provenance de la cellule foncée avec son noyau rétracté et à nucléoplasma basophile ; mais la distribution de chromatine est tout autre : elle est presque entière périphérique avec un semis et quelques amas au centre. Donc, pas d'analogie intime de structure, aspect complètement différent, pas de terme intermédiaire — tout ceci m'oblige à récuser l'hypothèse épithéliale.

Pourtant, on a constaté — et je ne peux que le confirmer — que les myoïdes globuleux ne le sont pas toujours d'une manière absolue : ils sont souvent unis à la charpente thymique par des prolongements plus ou moins apparents, fait que je n'ai jamais pu observer pour les inclusions musculaires vraies. Si l'on suit ces prolongements, on voit qu'ils se continuent avec une travée conjonctive indubitable : soit, ils font corps avec une tunique vasculaire, soit — avec une travée ordinaire (fig. 15, 16 pl. III). Sur les coupes épaisses et dissociées, ces connexions ne sont le plus souvent pas douteuses : les prolongements du myoïde sont en rapport avec l'élément conjonctif de la trame thymique. Jamais je n'ai vu un seul cas où le prolongement du myoïde serait en rapport avec ceux des cellules épithéliales, qui sont pourtant aisément reconnaissables.

Cherchons maintenant s'il existe dans le thymus des reptiles des formations qu'on puisse considérer comme formes jeunes du myoïde globuleux. Il en existe : on voit de temps en temps, presque toujours à proximité des corps d'Hassal ou de plasmodes épithéliaux, des cellules ovales ou globuleuses, à noyau conjonctif fortement chromatinique, à plasma abondant et acidophile ; ce plasma possède un commencement de différenciation fibrillaire : avec le BrH on y voit plusieurs stries foncées concentriques ou spiralées. On distingue dans la plupart des cas que ces cellules sont en relation avec les travées conjonctives ou les adventices des vaisseaux ; en même temps on voit des cellules toutes pareilles, mais déjà isolées de leur connexions. Fait remarquable et déjà mentionné (§ 40)

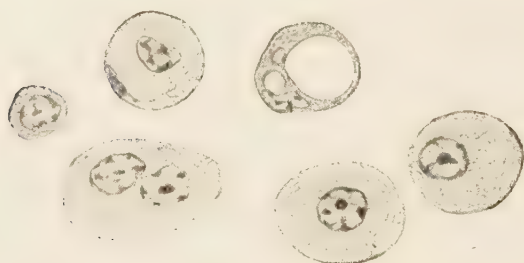


FIG. XXX. Cellules à striation concentrique, produites par l'injection sous-péritonéale de latex de *Ficus coronata* chez le Rat. Apochromate 2 mm., Oc. comp. 6.

— on trouve des myoïdes globuleux à l'intérieur de corps d'Hassal en destruction. Ils ne proviennent pas de l'épithélium, car, à côté d'eux, on trouve des cellules épithéliales détruites, et détruites d'une manière typique ; les myoïdes, au contraire, ne sont pas attaqués par les éosinophiles, comme

les cellules épithéliales : ils subsistent dans des corps d'Hassal d'où les résidus épithéliaux ont été complètement éliminés et ce ne sont pas seulement des myoïdes à striation prononcée, mais des myoïdes jeunes à quelques fibrilles, comme on en voit aussi dans les environs du même corps d'Hassal.

L'argument que je crois décisif est apporté par l'expérience. En injectant du latex de *Ficus coronata*, Reinw., latex contenant une forte diastase protéolytique, dans la cavité péritonéale d'un rat, on trouve dans la sérosité péritonéale des cellules acidophiles à striation concentrique prononcée (fig. xxx) ; parmi ces cellules, qui rappellent d'une manière frappante les formes concentriques que l'on rencontre dans le thymus, on en observe parfois avec des cavités intérieures, telles qu'on les voit aussi dans les myoïdes du thymus. Je rappellerai aussi, que d'autres cellules d'origine mésodermique à striation concentrique se voient dans la moelle osseuse et même dans la rate (bien qu'en petit nombre) chez certaines espèces (taupe, rat). (VAN CAUWENBERGHE).

Cette expérience permet de concevoir le mode de production des myoïdes globuleux dans le thymus, leur présence autour et à l'intérieur des corps d'Hassal : Ce sont des éléments conjonctifs jeunes, des wanderzellen comme il s'en forme couramment dans le thymus, qui, sous l'influence des produits diastasiques de l'épithélium thymique, acquièrent une forme irritative spéciale caractérisée par l'élaboration plus ou moins intense des fibrilles. Cette cellule de la lignée lymphoïde se transforme en fibroblaste et la fibrillogénèse se poursuivant dans une cellule libre et à protoplasma globuleux aboutit à la formation d'un peloton fibrillaire, pouvant présenter, par suite d'un phénomène optique, un aspect *pseudo-myoïde*.

Voici donc les types qu'il faut distinguer parmi les diverses formes cellulaires du thymus qu'on a mis dans le même sac sous le nom vague de « myoïdes » ; il y a une catégorie de *vrais myoïdes*, qui sont précisément des lambeaux de vrais muscles, ayant pénétré dans l'organe dans des conditions dont nous reparlerons ; ces vrais myoïdes présentent tous les caractères microscopiques et microchimiques du muscle strié, ne se rencontrent que dans les thymus disposés à proximité de masses musculaires et subissent dans le thymus une destruction définitive.

Les deux autres types de formation sont des *faux myoïdes* : le *pseudomyoïde* dont nous venons de faire l'analyse et qui est un élément connectif à fibrillogénèse irritative et le *quasimyoïde*, visible surtout chez les mammifères, produit par la disposition des mitochondries granulaires relativement volumineuses sur le squelette réticulaire régulier de la cellule épithéliale. Ce dernier type se rencontre plus rarement chez les vertébrés inférieurs dont les mitochondries sont fines et peu visibles.

Ainsi, le seul élément vraiment *myoïde* est représenté par des lambeaux de vrais muscles d'origine exogène, les quasi-myoïdes épithéliaux et les pseudomyoïdes connectifs étant en grande partie le produit de la bonne volonté des chercheurs à relever tout élément pouvant présenter une analogie même lointaine avec une formation doublement striée.

Il nous reste à voir comment se comportent ces divers éléments du thymus dans les conditions expérimentales.

CHAP. III. — Histophysiologie.

§ 50. — INFLUENCE DU JEUNE ET DE L'ALIMENTATION CARNÉE

EXP. XLI. — S'il n'est pas difficile de faire jeûner un lézard, il est beaucoup plus difficile de le suralimenter : ces animaux ne mangent

que difficilement dans les conditions de la captivité et si on les gave de force, ils ne tardent pas à rendre la nourriture. Sachant donc que l'alimentation carnée produit sur le thymus des omnivores un effet comparable à celui de la suralimentation, j'ai nourri, pendant trois semaines, avec de la viande de veau, quatre *Uromastix*, gros lézards d'Algérie presque exclusivement herbivores. Sur les quatre *Uromastix* un est mort au bout de 12 jours d'une infection coccidienne du foie, ainsi que je l'ai vu à l'autopsie (était-ce dû à la viande crue?). Son thymus n'était guère plus lymphoïdique que celui d'autres *Uromastix*, inanitiés par suite du voyage qui les a amenés en Europe. Les trois autres *Uromastix* montraient à l'autopsie un thymus fortement lymphoïdisé, à vascularisation peu apparente et sans formations épithéliales atypiques; les pseudomyoïdes étaient également absents; chez ces animaux primitivement inanitiés, il s'agissait donc d'un repeuplement lymphocytaire du thymus sous l'influence de l'alimentation carnée.

Je possède en ce qui concerne cette espèce les données sur le thymus suivantes : 1° animaux normaux et bien nourris (automne); 2° animaux ayant subi une inanition absolue de courte durée (une semaine); 3° animaux en inanition également absolue mais très prolongée (cinq semaines); 4° animaux carnivores. Ces données sur l'*Uromastix* ont pu être comparées d'un côté avec les *Agames* normaux et inanitiés et avec une série de *Gecko* du printemps et de l'automne.

L'étude du thymus de ces animaux corrobore encore une fois les constatations déjà faites sur les mammifères et les oiseaux. L'inanition a pour résultat un réveil de l'activité épithéliale : chez les animaux jeûneurs, on voit, l'épithélium thymique présenter l'aspect déjà décrit d'éléments englobants et sécréteurs; les lymphocytes sont cytolysés en grand nombre et leurs résidus deviennent la proie de phagocytes fixes du réticulum connectif, qui se libèrent ensuite, et, en traversant une série de modifications parallèles à celles que l'on a observées dans le thymus du chien, deviennent des Mastzellen. Notons que chez les reptiles les corps d'Hassal sont toujours très simples; la sécrétion est irrégulière, par à-coups, et les cellules épithéliales ayant fini leur cycle sont éliminées — non pas par un mécanisme d'autolyse de l'épithélium syncytial, mais par une destruction dont les agents sont les éosinophiles. L'organe inanitié ne remplit plus sa logette, mais est entouré de tissu conjonctif lâche et vascularisé. A ce point de vue, il se rapproche des thymus que l'on observe chez les animaux hibernants; ici aussi, la pigmentation est beaucoup moins fournie;

en coupe, on voit que l'organe est sclérosé, envahi de connectif à fibres épaisses formant un réseau grossier. Quand l'inanition est poussée à bout, le nombre de lymphocytes que l'on surprend dans l'organe est minime. Des cavités remplies de détritits grumeleux ne se rencontrent nombreux que dans les stades initiaux du jeûne : ce sont les restes d'éléments épithéliaux détruits par suite de leur activité holocrine. Plus tard, on voit ces détritits phagocytés par des éosinophiles qui, pourtant, ne forment pas de masses importantes comme chez les oiseaux. Les cavités formées sont envahies par du connectif et comblées par celui-ci.

Le thymus lymphoïdisé, soit normalement pendant la bonne saison, soit chez les animaux carnivores, est entouré de tissu grasseux dont les cellules pénètrent parfois dans le parenchyme de l'organe. Je ne crois pas que chez les reptiles on puisse assister à une substitution grasseuse complète à tel ou autre grain thymique, bien que sur les animaux du printemps et les Uromastix carnivores on voie parfois qu'un lobule thymique au lieu de se remplir de lymphocytes, comme le fait un autre à côté, se remplit de tissu grasseux ; il semble que ce dépôt de graisse ne s'effectue que dans les parties de l'organe presque complètement privées d'épithélium. La dégénérescence grasseuse définitive n'est donc qu'une conséquence de la dégénérescence épithéliale et de la sclérose consécutive.

Il nous reste à voir comment se comportent les myoïdes divers durant l'inanition et la réviviscence : j'ai toujours constaté que les formes myoïdes fausses se rencontrent plus souvent, et ceci de beaucoup, dans les thymus au premiers stades d'inanition, déjà privés d'une certaine partie de leurs lymphocytes. La cause n'est pas dans cette raréfaction des éléments thymiques permettant une observation plus facile : les lymphocytes ne recouvrent jamais les myoïdes globuleux de manière à en cacher la vue. La cause est d'ordre physiologique et puisque nous avons distingué trois types de myoïdes nous aurons à distinguer aussi trois cas différents.

1^o Les quasimyoïdes épithéliaux sont assez rares et peu apparents dans tous les thymus des reptiles ; mais si on en rencontre tout de même plus dans les thymus délymphoïdisés, cela ne peut tenir qu'à une cause très simple : ce sont précisément des thymus à épithélium actif, c'est-à-dire ceux où les mitochondries se disposent régulièrement et peuvent simuler la structure doublement striée.

2^o Les pseudomyoïdes connectifs (corps striés) seront évidemment plus nombreux dans un organe en pleine vasoformation et pénétré d'élé-

ments de sclérose connective. Ils sont plus nombreux surtout par suite de l'activité épithéliale exagérée de ce stade : si l'on donne poids à l'expérience de production de pseudomyoïdes par l'action de ferments — on ne pourra se défendre de penser que la période d'activité protéolytique du thymus doit être la plus favorable pour la naissance de ces formes irritatives. Au contraire, dans le thymus à inanition prolongée, le nombre de pseudomyoïdes diminue par suite de leur destruction, à laquelle on assiste à ce moment : ce sont des éléments à périphérie érodée, à noyau peu apparent, à vacuoles dans le plasma, qui indiquent leur état de dégénérescence. On voit que les pseudomyoïdes n'ont aucun rôle fonctionnel et ne sont que la conséquence d'une prolifération anormale du connectif dans les conditions spéciales du milieu interne thymique.

3° Les vrais myoïdes, lambeaux de muscles disposés de préférence près des travées thymiques, se rencontrent au moins aussi souvent dans les thymus lymphoïdiques que dans ceux qui ont subi une inanition. Ceci nous montre qu'un rôle physiologique n'est pas non plus probable ici. Quel est leur mode de pénétration dans le thymus ? Comme déjà dit, on ne les rencontre que dans les types de thymus qui sont disposés près de masses musculaires. Il peut exister deux modes de pénétration : durant le développement embryonnaire de l'organe ou plus tard durant les variations de volume et de pénétration connective qu'il subit. J'ai déjà dit (§ 37) que les grains que l'on trouve dans les éléments connectifs pénétrant dans le thymus embryonnaire, ne me semblent pas représenter les premières différenciations d'un élément myogène. D'ailleurs, je ne crois pas que tel ou autre élément connectif possède une faculté mystique et déterminée d'avance de donner tel élément de tissu et pas un autre : c'est surtout improbable pour les éléments du mésoderme, si capable d'évoluer dans les sens les plus divers. D'autre côté, l'augmentation du thymus pendant la lymphoïdisation n'est pas assez considérable pour envahir les parties musculaires adjacentes. Je crois donc que la possibilité la plus acceptable est la pénétration de fibres musculaires isolées, comme on en trouve à proximité de l'organe, pénétration avec le tissu conjonctif qui enveloppe le thymus, constitue ses travées et le divise. Un argument en faveur de cette manière de voir est apporté par le fait que les fibres musculaires se trouvent surtout près de la périphérie et des travées du thymus ; parfois on peut nettement constater que c'est avec la pénétration du tissu connectif dans le parenchyme thymique qu'y sont apportées les fibres musculaires tôt ou tard sujettes à la dégénérescence. (Fig. 19, pl. III.) On conçoit,

qu'une fois entourés de lymphocytes à l'époque de la lymphoïdisation de l'organe, les lambeaux musculaires paraîtront être disséminés dans la profondeur du parenchyme même.

Voilà donc les conditions de l'existence de myoïdes vrais dans un thymus donné : présence de fibres musculaires à proximité, pénétration vigoureuse de connectif dans l'intérieur de l'organe, variation régulière de son volume. Ces conditions sont remplies chez les vertébrés inférieurs, chez lesquels seuls on trouve, parfois en abondance, de ces vrais myoïdes.

§ 51. — GRANULOPOIÈSE ET HÉMOPOIÈSE

J'ai déjà dit que la série — phagocytes connectifs, à inclusions naphtolophiles, mastzelle — se retrouve chez les reptiles. J'ai étudié sur frottis quelques affinités de ces cellules chez le Lézard des murailles.

Sur les frottis fixés simplement à l'alcool absolu, toutes ces granulations sont incolores, blanches à la lumière transmise ; dans une dissociation fraîche étudiée à l'ultramicroscope, on distingue des teintes plus mates et jaunâtres des granulations des mastzellen (reconnus ensuite comme tels par une goutte de T-E-N ajoutée à la préparation). Si on applique au contraire au frottis une fixation chromique assez prolongée, on constate que les grains de naphtolophiles prennent une teinte jaunâtre prononcée ; les inclusions irrégulières des phagocytes connectifs encore sessiles présentent également une teinte foncée, mais qui s'en va au lavage prolongé. Etant donné que les grains des naphtolophiles sont intensément verts avec le T-E-N sur frottis fixé à l'alcool absolu ou à la chaleur, je crois que le Chrome agit ici à la manière d'un colorant, car il est à noter que la teinte de telle ou autre substance est très souvent en relation avec ses affinités. Tels sont tous les colorants jaunes, presque sans exception, qui présentent une affinité envers les mêmes éléments des tissus (Acide picrique, Jaune naphtol, Jaune d'aniline, Hélianthine, Orange, Aurantia, etc.). Ceci nous montre encore une fois la valeur que possèdent les colorations simultanées qui permettent aux affinités naturelles de se manifester librement.

Les granulations acidophiles dans le thymus des reptiles semblent se former *in loco* ; on ne rencontre ce type de phagocyte que dans les organes où l'épithélium est détruit, on ne le voit jamais s'attaquer au corps concentriques. Etant donné les formes diverses de leur noyau, l'ac-

centration plus ou moins prononcée de leurs granulations, et le fait qu'on trouve des éléments jeunes intermédiaires entre le grand lymphocyte et le myélocyte éosinophile, je crois à leur naissance autochtone dans l'organe au dépens de la même série lymphoïde, qui donne les autres cellules si diverses de la lignée connective.

La hémopoïèse dans le thymus des reptiles est, d'après toutes les images que j'ai eues sous les yeux, *nulle* ; on ne voit jamais de jeunes cellules sanguines bien caractérisées et libres dans le parenchyme thymique. Si on en rencontre qui présentent quelques ressemblances avec les stades jeunes — cette ressemblance est exclusivement due à une colorabilité spéciale de la bordure protoplasmique : ce ne sont pas des jeunes globules rouges, mais des stades initiaux de corps striés. Les caractères du noyau suffisent pour dire qu'il ne s'agit pas d'un avant-stade de cellules sanguines. Pas plus que celui des mammifères, le thymus des sauropsidés n'est un lieu de hémopoïèse. Les cellules à granulations neutrophiles, à noyau polymorphe sont également rares dans le thymus des reptiles ; si on en voit, c'est dans les travées thymiques et à proximité du corps épithélial adjacent, presque jamais dans le parenchyme thymique lui-même. Je ferai remarquer à ce propos qu'une participation de ce corps épithélial à la réviviscence du thymus, défendue par certains auteurs, est improbable. Des images pareilles sont dues à la présence de lymphocytes, émigrés du thymus à la proximité du corps épithélial, ce qui fait paraître continus les deux organes.

CHAP. IV. — Les lymphocytes des reptiles et le rôle biologique de l'organe

§ 52. — LES LYMPHOCYTES DURANT L'INANITION

Une certaine périodicité de l'activité thymique a été déjà observée par nous chez les rongeurs, les insectivores, les oiseaux ; ces derniers présentent en effet une véritable périodicité par suite du jeûne bisannuel produit par la migration. Chez les reptiles de nos latitudes et avec interversion des saisons chez les reptiles des pays chauds, cette périodicité est des plus accusées ; nous ne verrons d'ailleurs qu'en bas de l'échelle des vertébrés des êtres à régime nutritif constant.

Le phénomène principal qui se passe dans le thymus durant les périodes de bonne nutrition est la lymphoïdisation, qui équivaut à une prolifération intense du réticulum leucopoïétique et des lymphocytes eux-

mêmes; ayant ébauché l'étude du rôle biologique de l'organe pendant l'inanition, il nous faut essayer d'approfondir son rôle pendant les périodes de réalimentation. La multiplication des éléments lymphoïdes dont le thymus est le théâtre durant ces moments est-elle caractéristique pour cet organe seul ? On peut donner la réponse négative avec certitude, même en ce qui concerne les reptiles ; ces derniers, en effet, par opposition aux vertébrés supérieurs d'un côté et aux ichthyopsidés de l'autre, présentent fort peu de tissu lymphoïdique ; seule la rate doit être prise en considération à ce point de vue, la moelle osseuse étant exiguë et surtout hémopoïétique, d'autres amas lymphoïdes n'étant ni volumineux ni stables (selon les espèces — annexes du tube digestif, rein, parfois le foie), mais autant qu'il existe du tissu lymphopoïétique, si peu développé qu'il soit, il subit aux moments de bonne nutrition le même phénomène de multiplication lymphocytaire, que le thymus. Ce phénomène est donc banal, caractéristique non pas pour le thymus comme organe, mais pour le tissu adénoïde leucopoïétique qui entre dans sa constitution et qui se retrouve dans les autres organes. Mais, puisque durant les périodes d'alimentation abondante les phénomènes de leucopoïèse en général sont exagérés et le thymus prend part à cette forme d'activité cytogénique — il nous faut essayer d'élucider ce côté de sa fonction.

Une simple réflexion conduit à évaluer le nombre de lymphocytes existant dans l'organisme en bon état de nutrition comme supérieur à leur quantité dans l'organisme jeûneur. C'est une conséquence logique de la poïèse exaltée de cette catégorie cellulaire et de l'absence d'images de destruction durant la période étudiée. Mais il s'agit de savoir si les jeunes lymphocytes restent dans les organes qui les ont produits ou entrent dans la circulation générale ; je n'ai pas trouvé dans la littérature des chiffres indiquant la proportion de diverses catégories de globules blancs, durant les divers états physiologiques de l'organisme ; je ne tiens pas compte des numérations nombreuses concernant les leucémies, car ces chiffres se rapportent à des états pathologiques et au sang humain.

Les dénombrements globaux indiquent pendant les périodes d'assimilation une plus forte proportion de leucocytes en général : leucocytose après les repas, leucocytose après ingestion de viande (RICHT), même après injection d'albumoses et d'acides amidés ; moi-même, je l'ai constaté pour les injections de ferments suivis de digestion *in vivo* et libération de produits de la protéolyse. J'ai noté dans ce cas une proportion très grande de lymphocytes et on se rappelle les expériences

avec la lamelle du § 41, où on a constaté un chémotaxis de lymphocytes par rapport au produits de désagrégation de la molécule albuminoïde. Pour les reptiles, autant que je sache, les chiffres manquent complètement ; j'ai donc effectué une série de calculs sur les frottis de sang faits en Algérie d'*Uromastix* normaux, à intestins pleins d'aliments, et sur les *Uromastix* inanitiés rapportés de voyage. Le tableau suivant indique les proportions obtenues :

	UROMASTIX NORMAUX (EN DIGESTION)						UROMASTIX INANITIÉS				
	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5
Proportion du nombre total de leucocytes par rapport aux globules du sang pris pour 10.000 :	35	52	58	43	34	35	22	26	16	30	25
Proportion de lymphocytes (grands ou petits) par rapport au nombre total de leucocytes pris pour 100 :	34	40	36	42	25	36	23	20	16	22	30

Ces chiffres nous donnent en moyenne :

chez les animaux normaux, 4,3 leucocytes pro mille de globules rouges,

— — — inanitiés 2,4 — — —

Parmi ces leucocytes les lymphocytes constituent

chez les animaux normaux, 35,5 p. 100.

— — — inanitiés, 22 p. 100.

Ce qui permet de dire que le nombre total de lymphocytes descend pendant une inanition prolongée de 15,2 à 5,2 pour 10.000 globules rouges ; ceci équivaut à la diminution de 1/3.

Le nombre de globules rouges et la masse totale du sang ne variant pas sensiblement chez les animaux inanitiés ou non, les chiffres cités gardent leur valeur relative, même en tenant compte de la viscosité augmentée et de l'épaississement du sang constaté par TRIA chez les animaux inanitiés ; la diminution considérable des lymphocytes dans la circulation générale pendant le jeûne reste un fait réel et remarquable. En présence de ce fait, il est permis de se demander si les lymphocytes ne jouent pas un rôle actif et direct dans l'assimilation des substances absorbées par le tube digestif, puisque leur maximum coïncide avec les moments d'activité de ce dernier et leur diminution correspond à son état inactif. Le rôle biologique de cette cellule serait donc des plus importants. Sa

présence constante dans le lymph, son abondance dans les annexes des organes digestifs, la variation du nombre des lymphocytes durant les divers états physiologiques et pathologiques que traverse l'organisme, forment un faisceau de faits qui n'attend qu'un groupement raisonné pour servir à l'établissement d'une théorie du rôle essentiel des éléments lymphoïdes, agents probables des synthèses albuminiques, et peut-être en même temps lipoïdiques (C. MAILLARD).

Cependant, les expériences directes manquent ; l'observation concernant les protéoses injectées dans la circulation lymphatique et non transformées ne prouve rien, précisément parce qu'il s'agit de protéoses, nécessitant, pour être assimilées, non une synthèse, mais au contraire une hydrolyse avancée. Etant donné qu'il s'agit dans ces cas d'une constatation d'ordre purement chimique, les quelques essais que j'ai entrepris ne peuvent pas être relatés ici. Il s'agit de réactions données par des émulsions de ganglions mésentériques de chien, agissant sur les produits du dédoublement de graisses *in vitro* ; je compte y revenir prochainement dans un autre travail.

§ 53. — LES CONDITIONS BIOLOGIQUES DE L'ACTIVITÉ THYMIQUE

La réduction numérique des lymphocytes par opposition à d'autres éléments cellulaires libres, tels les polymorphonucléaires et hématies, nous indique leur sensibilité spéciale au ralentissement de l'assimilation. Quelques considérations ne seront pas inutiles pour approfondir le sens biologique de ce phénomène et la compréhension de l'existence d'une destruction en masse des lymphocytes dans les organes leucolytiques, dont le thymus est probablement le plus important. LEUCKART et HAECKEL ont été les premiers à attirer l'attention sur le fait qu'en grandissant la cellule « diminuait » en superficie : le cube du volume ne correspondant qu'au carré de la superficie, la plus grande cellule s'inanitie à cause de la diminution *relative* de sa surface d'absorption, d'où la nécessité de divisions cellulaires qui rétablissent les proportions originelles ; en effet, la surface d'absorption qu'offriront deux cellules-filles sera de près de $3/4$ plus grande que celle que possédait la cellule-mère unique. Ceci est exact surtout en ce qui concerne les cellules libres et globuleuses¹.

1. Si nous posons le radius de la cellule-mère = 1, sa superficie s'exprimera par 4π , et la somme de celles des deux cellules-filles par $\frac{2}{\sqrt{4}} \cdot 4\pi$; la relation des coefficients sera donc comme 1 à 2 : 1,5874 ce qui fait que le gain en superficie obtenu par la division cellulaire équivaudra à 72.61 — pour le même volume.

Il faudrait donc croire, que la cause initiale qui amène la division la cellule du métazoaire — comme cela a lieu pour la conjugaison chez les infusoires de MAUPAS (bien que ce dernier fait soit contesté) — c'est un ralentissement des échanges, une inanition relative.

HERTWIG est allé plus loin dans sa Kernplasmatheorie en attribuant au noyau la faculté de subir le premier cette influence et de réagir contre elle par sa division suivie par la division cellulaire. Si on adopte les vues de HERTWIG, on pourra s'expliquer aisément la multiplication des lymphocytes, qui malgré l'exiguïté de leur plasma possèdent un noyau de dimensions non moindres que la moyenne des autres cellules de l'organisme. (V. aussi MARCUS.) On connaît la lignée évolutive du lymphocyte : la cellule primordiale (mésenchymatique, connective, wanderzelle, grand lymphocyte) possède un noyau et plasma volumineux, qui diminuent progressivement pour aboutir au petit lymphocyte ; il faudrait donc conclure à une grande exigence au point de vue d'échanges nutritifs du noyau de la cellule lymphoïde, puisque les divisions se poursuivent jusqu'à tant que le maximum de superficie par rapport au volume — encore compatible avec l'existence indépendante de la cellule — soit atteint.

D'autre part, on conçoit alors la nécessité d'un mécanisme régulateur du nombre de lymphocytes de l'organisme ; ceci même sans prendre en considération leur rôle probable.

De l'inanition relative, dont nous avons parlé jusqu'ici, doit se rapprocher en ce qui concerne les phénomènes produits, l'inanition générale — le jeûne. Que le ralentissement des échanges nutritifs soit produit par la diminution relative de la surface absorbante de la cellule ou par la diminution absolue de la quantité de substance nutritive dans le milieu interstitiel dans lequel elle baigne — la conséquence en devrait être la même — l'inanition du noyau l'inciterait à la division, la cellule se multiplierait.

On voit donc que s'il n'existait pas de dispositions organiques qui régulariseraient la multiplication et le nombre des cellules libres de l'organisme (car ce n'est que pour les éléments indépendants que les conséquences de la Kernplasmatheorie conservent leur valeur intégrale) — les conditions défavorables à l'organisme au point de vue de nutrition amèneraient ce résultat physiologiquement paradoxal que ces cellules se multiplieraient de plus en plus ; — jusqu'au moment où, par le fait même de l'augmentation de leur nombre et à cause de leur grande sur-

face d'absorption, ils consommeraient le plus clair des réserves nutritives de l'organisme et ceci au dépens d'éléments plus nobles et plus nécessaires à sa conservation (soit individuellement — muscles, cerveau, soit comme espèce — éléments génitaux).

En ce qui concerne un élément libre, les hématies — les mammifères ont tourné la difficulté en privant ces cellules de noyau et par suite de la faculté de division ; les globules rouges nucléés des autres vertébrés semblent également être incapables de multiplication, au moins à l'état parfait dans le sang. Les polymorphonucléaires subissent une désaggrégation nucléaire qui est leur caractéristique et qui met l'organisme à l'abri du danger de la multiplication excessive de cette catégorie cellulaire. Restent les lymphocytes, dont pourtant la faculté de multiplication est prodigieuse — toute l'évolution du thymus en est une des preuves.

Il est donc permis de dire que l'existence d'organes lymphocytolytiques est rendue biologiquement nécessaire, comme une conséquence inéluctable du mécanisme même de la multiplication cellulaire. Nous avons déjà vu quels sont pendant l'inanition les rôles que joue dans la destruction des lymphocytes l'épithélium thymique et, dans leur élimination, le connectif thymique.

Cette destruction est-elle en même temps utile à l'organisme inanitié par la possibilité d'utiliser les produits du dédoublement des nucléoprotéines dont sont composés les lymphocytes ? Les expériences du jeûne protéique (§ 28) ne semblent pas confirmer cette hypothèse.

Puisque nous parlons des conditions internes de l'activité thymique, indiquons de quelle manière on peut concevoir dans ce sens l'activité de l'épithélium même du thymus. Les expériences d'inanition et d'irradiation nous montrent que nous avons ici affaire à un élément assez résistant ; d'autre côté, on se rappelle que les greffes thymiques le montrent comme étant sujet le premier à la destruction dans les conditions d'étouffement ; on peut induire de ceci que dès que la richesse de la lymphe et du sang en éléments nutritifs est abaissée, l'activité phagocytaire primitive des cellules endodermiques, dont est composé le syncytium, se réveille ; elle se manifeste par l'englobement d'un lymphocyte, le plus proche. Celui-ci contient, comme ceux des plaques de Peyer et des ganglions mésentériques (DÉLÉZENNE, MULLER), une entérokinase qui, libérée par destruction de ce lymphocyte, active le proferment existant dans la cellule épithéliale ; on assiste alors à un phénomène d'autodigestion cellulaire qui

a pour résultat la destruction du plasma de la cellule épithéliale (formation de « cellule claire ») et libération du ferment activé sous la forme optiquement appréciable de grains de sécrétion ; d'après ce que nous savons du mode d'action des diastases, ce ferment, loin d'être détruit par l'autolyse (= sécrétion holocrine) qui l'a libérée, continue à agir dans le milieu thymique. Le résultat est la destruction des lymphocytes de l'organe (pycnose) ; la kinase, libérée par cette destruction, agit à son tour sur les éléments épithéliaux en activant leur autolyse-sécrétion, même sans qu'un englobement préalable soit nécessaire pour ceci. Ainsi est amorcé le cycle des phénomènes que nous observons dans le thymus inanitié.

A ceci il faut ajouter l'action à distance de la sécrétion thymique, qui trouve son expression dans le dédoublement actif des réserves graisseuses de l'organisme inanitié. Il est évident qu'en utilisant ces réserves l'organisme ne procédera pas autrement que s'il s'agissait de la graisse de la même espèce — mais absorbée par le tube digestif. Dans ce cas bien étudié, puisqu'il se réalise dans l'alimentation du nourrisson au sein — la graisse doit répondre à deux conditions : être émulsionnée et être en partie au moins dédoublée en glycérine et acides gras. Les graisses de la cellule du tissu de réserve se trouvent à l'état de gouttelettes assez volumineuses ; soit la cellule elle-même, soit la lymphe et le sang de l'animal inanitié doivent posséder la propriété de dédoubler ces graisses pour constituer les substances de transport à molécules plus petites capables de s'unir aux protéines pour former les lécithides, cholestérides, etc., de l'organisme. Tout ceci implique la nécessité d'une diastase lipolytique. Nous avons vu que les images cytologiques du thymus pendant les diverses formes d'inanition différentielles, ainsi que les expériences directes avec injection de trituration thymique impliquent un rôle activateur de la sécrétion thymique sur ce métabolisme des graisses.

On est donc amené à supposer l'existence de deux types de substances diastasiques dans la sécrétion thymique : une protéase qui se confond peut-être avec la nucléase (action cytolytique et nucléolytique) et une lipase ou plutôt kinase lipolytique (action sur les graisses). Il est à noter que la chimie biologique constate de son côté dans le thymus la présence d'un ferment protéolytique du type tryptique, mais actif en milieu neutre et milieu acide (§ 29) ; la présence également d'une lipase peu active (POULAIN, ROVERE).

TROISIÈME PARTIE.

Thymus des Ichtyopsidés**A. BATRACIENS****CHAP. I. Morphologie et développement****§ 54. — ANATOMIE**

La disposition du thymus chez les Batraciens anoures ne varie guère : chez la Rainette, chez la Grenouille rousse et la Grenouille verte, ainsi que chez le Crapaud vulgaire et le Crapaud tacheté, on trouve — en pratiquant une incision au-dessous et derrière l'oreille — l'organe caché sous la partie supérieure du muscle abaisseur de la mâchoire.

Le thymus des Tritons est disposé plus bas que chez les Anoures, près de l'os hyoïde, mais aussi plus superficiellement. Cependant il n'est pas toujours également facile d'arriver sur le thymus des batraciens : tantôt volumineux, mais envahi de tous côtés de graisse dont il se distingue peu, tantôt réduit à un reste minuscule — enfoui dans un tissu cellulaire indifférent, le thymus du batracien subit d'une manière manifeste les mêmes variations de volume que nous avons observées dans les autres classes de vertébrés déjà étudiées.

Encore moins que chez les reptiles, on peut parler ici d'une différenciation quelconque du tissu conjonctif périthymique ; il n'existe même pas de logette, le thymus étant simplement appendu aux vaisseaux du cou et entouré de tissu lâche qui n'est qu'un peu plus dense près de sa superficie. Ce tissu, chez les batraciens, comprend souvent, des chromatophores et on remarque que la pigmentation est plus accusée en été qu'en hiver, de même le thymus est moins pigmenté chez les animaux en captivité que chez les animaux libres.

La couleur propre de l'organe est un rose jaunâtre, cause d'une confusion facile avec la graisse de même teinte. Le procédé le plus simple pour le diagnostic macroscopique consiste dans une dissociation sur fond noir — le tissu thymique donne du « lait », la graisse, non.

Si l'organe n'est pas par trop réduit, on voit que sa surface est légèrement bosselée avec un commencement de lobulation. Celle-ci n'est jamais bien prononcée, même sur coupe et quand elle existe on se demande,

si elle n'est pas due à la disposition des vaisseaux à la superficie de l'organe. La division interne n'est jamais prononcée non plus, dans l'organe volumineux au moins, et n'existe que quand celui-ci est dissocié par la régression.

§ 55. — VAISSEAUX, LYMPHATIQUES, NERFS

La vascularisation du thymus se fait par son point d'attache aux vaisseaux du cou ; l'injection chez le crapaud m'a montré que le thymus est irrigué par plusieurs petits vaisseaux. Les artères pénètrent dans le centre par les entailles de l'organe et ses travées incomplètes, puis donnent un réseau de capillaires, assez peu développé dans l'organe lymphoïde, plus riche chez les animaux délymphoïdisés. Ici, parfois, le centre du thymus est tellement vascularisé qu'il produit sur coupe l'aspect d'un organe troué en son milieu. Des capillaires perpendiculaires à la surface du thymus collectent le sang pour le déverser dans les veinules circumthymiques. Ici encore, nous voyons apparaître le même plan d'irrigation que chez les amniotes : le sang oxygéné arrive au centre, traverse la périphérie de l'organe et est reçu enfin par des veines, disposées le plus souvent en dehors du parenchyme. L'irrigation est donc d'abord centripète, puis centrifuge.

Elle est plus simple dans le thymus de têtard, où on ne remarque le plus souvent que des vaisseaux peu nombreux, qui ne font que traverser l'organe sans s'épanouir en multiples capillaires. Jamais on ne voit de cellules sanguines libres — jeunes ou adultes — dans le parenchyme thymique.

L'injection lymphatique du thymus par voie indirecte — en utilisant les espaces lymphatiques sous-cutanés — n'aboutit qu'à des échecs ; l'introduction sous-cutanée de carmin d'indigo colore le thymus de manière diffuse, sans qu'on puisse saisir le moment quand une coloration partielle pourrait donner quelques indications. On est obligé de recourir à l'injection par piqûre directe. Quand celle-ci n'est pas profonde, le liquide fuse dans les interstices du connectif périthymique et s'avance jusque dans les travées de l'organe ; d'ici, il pénètre facilement dans le parenchyme même, montrant que celui-ci est en communication des plus directes avec le tissu lâche environnant, dont aucune cloison ne le sépare. Dans le cas d'injection profonde, l'organe se remplit presque régulièrement ; il semble pourtant que la masse s'avance plus facilement dans les

directions radiaires correspondant aux entailles (travées) du thymus de manière à figurer une étoile grossière. Sont-ce les voies habituelles de la lymphe ou l'expression de particularités locales de la structure de la trame thymique, c'est ce que je ne saurais décider.

Les nerfs du thymus du crapaud ne sont pas très nombreux et ne se laissent mieux mettre en évidence que par la méthode du Bleu de Méthylène. Il existe des relations nerveuses avec le ganglion du vague situé à proximité. Le Bleu montre trois ou quatre gros filets nerveux qui parcourent le thymus : presque chaque vaisseau de calibre moyen est suivi dans son trajet par un filet qui pénètre ainsi dans l'épaisseur de l'organe (fig. xxxi). Une arborisation comparable à celles que nous avons vues sur les lobules thymiques des vertébrés supérieurs, mais moins riche, couvre sa surface immédiate. Dans le cas où le colorant a été injecté à l'intérieur, on voit de fins prolongements variqueux serpenter parmi les cellules ; ils se divisent en rameaux multiples et, parfois, on les voit finir par un renflement terminal. Développés et ramifiés dans la substance centrale, les filets nerveux traversent, semble-t-il, simplement l'écorce sans s'y épanouir, ni s'y terminer en grand nombre.



FIG. xxxi. Innervation du thymus de Crapaud. Bleu de Méthylène. Obj. C, Oc. 4.

§ 56. — LES ÉLÉMENTS CONSTITUTIFS

D'après ce que nous savons déjà de la structure du thymus dans les trois classes des vertébrés étudiés, on serait étonné de ne pas rencontrer les mêmes parties constituantes dans le thymus des batraciens. En effet, non seulement aucun élément déjà connu ne manque, mais aucun nouveau ne se surajoute à ceux que nous connaissons déjà : syncytium épithélial, réticulum connectif, lymphocytes, granulocytes ; les formations fonctionnelles ou irritatives sont également les mêmes : corps d'Hassal encore moins volumineux que chez les reptiles, plasmods, cystes à cils ou non, cellules muqueuses assez répandues ; les myoïdes, excepté les quasimyoïdes plus rares, sont largement représentés, surtout les concentriques connectifs.

Existe-t-il donc une caractéristique spéciale de la structure histologique du thymus des batraciens ? La structure est plus dense ou plus lâche d'après les espèces, mais aucun caractère spécial n'empêche d'apparenter l'organe des batraciens adultes à celui des reptiles et des oiseaux.

La structure fine des cellules épithéliales est presque la même que chez les reptiles ; toutefois, les mitochondries sont encore plus petites, plus souvent punctiformes (fig. 6, pl. III). Nous avons remarqué, en décrivant les diverses formes des mitochondries thymiques dans la série des vertébrés, que leur grandeur diminue quand on descend des mammifères vers le bas de l'échelle ; les formes les plus petites, presque à la limite de la visibilité, se rencontrent chez les Ichtyopsidés. Notons que les mitochondries du thymus de la grenouille ont été également vues par PAPPENHEIMER ; hormis les formes en point qui ont été décrites, on remarque également des mitochondries en bâtonnets assez courtes, mais rarement de formes en spirille ; il n'y a que chez les Tritons que j'ai pu observer des éléments du chondriome présentant l'image de larve et de spermatozoïde.

Le travail holocrine de la cellule s'accomplit d'après le type général : l'englobement est fréquent, les structures à mailles sont nombreuses et bien visibles, les granulations de sécrétion moins facilement solubles, que chez les oiseaux, par exemple. L'Altmann leur donne une teinte rouge-brun foncé, tandis que les gouttes de plasma qui restent dans la cellule varient du garance à l'orangé. Le réseau intracellulaire de la cellule au repos se colore habituellement mal, excepté avec le T-E-N alcalin différencié au lysol-toluol.

Les cellules épithéliales sécrétantes sont le plus souvent disséminées, mais on voit aussi des plasmodies composés d'une partie de syncytium qui entre en activité à la fois. Quand cela se produit, on voit souvent un capillaire au centre du plasmode (fig. 45, pl. V), vaisseau dont il faudrait plutôt considérer la pénétration comme agent initial de l'impulsion sécrétoire que d'y voir le conduit physiologique de la sécrétion.

Très nettes sont les cellules épithéliales foncées des thymus lymphoïdiques ; on constate facilement l'absence complète de structure interne et de chondriome.

Par suite de la dissémination des cellules épithéliales et de leur peu de tendance à l'autolyse, les corps d'Hassal composés sont rares dans le thymus des batraciens. Cela n'empêche que l'on voit parfois toute une partie de syncytium plasmodiöide entourée et détruite par les cellules sœurs. On a considéré les cavités au sein des corps d'Hassal comme au-

tant de signes de sécrétion endocrine vacuolaire du thymus (VER-ECKE) ; cette interprétation ne s'accorde pas avec les faits, car le vide de ces cavités est produit dans la plupart des cas par des phagocytes et ces cavités ont contenu auparavant des éléments cellulaires détruits. Si l'on peut donc parler ici de sécrétion endocrine, ce sera dans le même sens comme dans le cas d'une cellule qui digère un élément englobé. C'est surtout NUSSBAUM et PRYMAK qui ont souligné l'activité phagocytaire dans le thymus des batraciens. Ils ont vu, et on ne peut que confirmer ces observations, des amas de débris cellulaires attaqués et éliminés par des granulocytes ; n'était-ce leur tendance à nier le caractère épithélial des corps d'Hassal, ils seraient arrivés à donner une image exacte de cette forme d'activité intrathymique. Ces amas des débris ne sont autre chose, comme nous l'avons vu chez d'autres vertébrés, que des restes d'épithélium ayant subi son cycle sécrétoire. Quand la destruction de l'amas par les phagocytes n'est pas encore trop avancé, on y distingue des cellules à structure claire et même la structure en écume. Parfois, l'afflux des phagocytes manque et le débris subit alors une désagrégation lente, probablement sous l'action des substances protéolytiques qui circulent dans le thymus, et se transforme en un amas de granulations irrégulières, nageant dans un liquide qui est précipité en filaments par les réactifs. Il ne faut pas confondre cet aspect avec les cellules muqueuses qui s'en distinguent par leur métachromasie.

La charpente thymique chez les batraciens présente d'après les espèces des difficultés diverses de résolution. Chez le crapaud et plus encore chez la grenouille, les éléments épithéliaux et ceux du connectif sont enchevêtrés d'une manière parfaite et on est obligé, hors le cas où l'on tombe sur des individus particulièrement favorables, d'avoir recours à la dissociation. Malgré la densité de structure chez *Hyla* les deux éléments se différencient mieux chez cette espèce, par suite de la meilleure colorabilité de l'élément connectif. Cependant, dans tous les cas, on arrive à distinguer la présence d'un syncytium épithélial, dont les cellules ne sont pas toujours toutes en relations les unes avec les autres, mais se signalent par la structure de leur plasma et par la disposition de la chromatine de leur noyaux. Les noyaux des cellules connectives sont plus riches en chromatine et leur plasma prend plus facilement les couleurs acides fortes. On a confondu systématiquement les éléments connectifs avec ceux de l'épithélium et certains auteurs ont été jusqu'à attribuer la formation des cils à l'élément connectif ; ce n'est pas que cela soit théoriquement

impossible, car on connaît des endothéliums ciliés (JOURDAN), mais le mode de formation de ces cils (bordures en brosse, grains basaux), tout l'aspect de la cellule qui les porte, indiquent nettement le caractère épithélial franc de cette dernière. De même pour les cellules muqueuses. Mais, malgré tout, la morphologie pure ne peut apporter ici que des probabilités et ce n'est qu'en suivant le développement de l'organe que l'on peut arriver à se rendre exactement compte de ce qui appartient à l'endoderme d'un côté, et au troisième feuillet de l'autre.

§ 57. — HISTOGÉNÈSE

J'ai pu étudier le développement du thymus chez deux types de batraciens : la Rainette et le Crapaud vulgaire ; je réunirai leurs descriptions, car le développement a lieu d'après le même mode dans les deux cas.

L'organogénèse est très simple ; au stade de 2 mm. 5 chez *Hyla* et de 3 mm. chez *Bufo*, la larve, qui quitte l'œuf et nage librement, possède deux épaississements endodermiques au-dessus des deux premières fentes branchiales. Le premier, pourtant plus volumineux, disparaît chez la larve de 3 (4) mm., tandis que le second épaississement tend à s'isoler de l'endoderme du pharynx pour pénétrer dans l'épaisseur du tissu. Chez la larve de 4 (5,5) mm. cet isolement est déjà accompli et nous trouvons l'organe sous forme d'un petit nodule épithélial au-dessus du pharynx de chaque côté et au-dessous de l'œil. Il est à remarquer que l'ébauche primitive au stade de 3 mm. 5 chez *Hyla* a une tendance à former une encoche au centre, encoche qui se comble presque immédiatement. La partie supérieure de la tête continue à s'avancer et bientôt le nodule thymique se trouve sous la capsule auditive pour conserver cette place chez le têtard, tandis que chez l'adulte elle sera disposée encore plus en arrière, derrière l'oreille.

Le développement chez *Hyla* a été étudié par STÖHR, qui en a tiré le plus clair de ses arguments en faveur de la théorie de l'origine épithéliale des lymphocytes. Voyons donc en premier lieu comment se passent les choses chez cette espèce. Au stade de 5 mm., l'ébauche est encore complètement épithéliale, mais la veine jugulaire la sépare déjà du pharynx (fig. XXXII). En même temps, nous voyons une grande quantité de cellules connectives se diriger vers l'ébauche encore remplie de grains de vitellus, l'entourer et la pénétrer. Je ne suis pas le seul qui voit ces cellules mésodermiques non seulement entourer, mais pénétrer l'ébauche

thymique — ceci est décrit par MAURER, et même STÖHR dit avoir vu, tardivement il est vrai (8 mm.) — la « vascularisation » de l'ébauche. En réalité, la pénétration est beaucoup plus précoce et au stade de 7 mm., où l'on ne voit pas encore de vaisseaux, les éléments connectifs sont déjà abondants et prolifèrent activement. Il est très exact que l'on ne voit pas d'immigration de lymphocytes parfaits — d'ailleurs on devrait une fois pour toutes cesser de parler d'immigration de petits lymphocytes : on ne

peut pas s'attendre que cette variété cellulaire très peu mobile par soi puisse activement immigrer ; elle peut être seulement apportée par le courant lymphatique ou sanguin et rester là où un hémotaxis l'appelle ou, plus simplement, dans les filets d'un réticulum. Mais la vascularisation de l'ébauche thymique n'est pas constituée à ce moment et ce sont des cellules connectives qui y pénètrent et ceci non seulement par l'activité amœboïde de leurs longs



FIG. XXXII. Coupe d'un têtard de *Hyla* de 5 mm. au niveau du thymus. Obj. A, Oc. 4.

prolongements, mais également par prolifération — en donnant naissance à de nouvelles cellules, qui s'avancent en conservant leur relation avec la cellule-mère. Beaucoup parmi ces cellules peuvent au contraire se libérer et constituent alors la population lymphoïde de l'organe. Ces images se voient couramment dans le thymus des *Hyla* et avec une netteté encore plus grande chez *Bufo* où ceci a été vu, bien qu'avec une autre interprétation, par MIETENS. Il ne subsiste pour moi aucun doute sur l'origine connective des cellules lymphoïdes thymiques chez ces batraciens — les premiers vertébrés, pourtant, chez qui j'ai eu à étudier ce processus — tellement les mitoses qui donnent origine aux lymphocytes diffèrent des mitoses des cellules épithéliales. Très communes sont également les amitoses — ici le noyau conserve les grandes

lignes de sa structure et on voit très bien qu'il s'agit d'un noyau connectif avec son semis de chromatine. Hormis cet aspect du noyau, il suffit d'avoir observé une coupe colorée par un colorant simultané pour distinguer non seulement les connexions différentes du connectif et de l'épithélium, mais aussi les affinités différentes de ces connexions.

Au stade de 10 mm. le thymus est presque entièrement constitué et ne fera maintenant que d'augmenter de volume jusqu'à la métamorphose. Il est non seulement pénétré de connectif, mais déjà faiblement vascularisé et la lymphocytogénèse s'y poursuit activement. Les signes d'activité épithéliale sont très peu nombreux, pourtant déjà chez le



FIG. XXXIII. Thymus de têtard de Crapaud de 10,5 mm, avec cellules lymphoïdes en émigration. Obj. A, Oc. 2.

têtard de *Hyla* de 12 mm. et le têtard de crapaud de 15 mm., on rencontre quelques corps d'Hassal; ils disparaissent rapidement pour être remplacés par des cystes qui à leur tour sont comblés de lymphocytes. Je n'ai rencontré que chez un têtard de *Bufo* de 17-18 mm. des corps concentriques dans le thymus. Les signes d'activité épithéliale n'apparaissent nombreux que pendant la métamorphose.

En revenant au jeune têtard de *Bufo*, notons que jamais on ne voit des cellules lymphocytoïdes dans le thymus avant d'avoir pu apercevoir la pénétration d'éléments connectifs. Le stade de la cellule sombre manque ce qui est compréhensible, vu le peu de volume de l'ébauche; celle-ci, à un moment donné, est entourée chez *Bufo* de 10 mm. 5 d'une grande quantité de lymphocytes parfaits, semblables en tout à ceux qui se trouvent déjà en son intérieur, mais l'étude de leur disposition semble plutôt faire croire à une émigration, car on voit des cavités laissées au bord du thymus par leur sortie (fig. XXXIII). Il est logique que le thymus prenne part à la formation des lymphocytes de l'organisme, ainsi que, par exemple, le fait le tissu lymphoïde du rein. Si l'on compare les lymphocytes de ce dernier qui est disposé près du thymus (pronéphros), et que l'on obtient souvent sur la même coupe, on ne distingue absolument aucun caractère qui puisse différencier ses cellules lymphoïdes de ceux du thymus.

L'observation du développement du thymus chez *Bufo* et *Hyla* ne

donne aucun argument au profit de la théorie épithéliale ; mais elle montre que, de même que chez les vertébrés supérieurs, deux éléments prennent part à la constitution de l'organe définitif : l'épithélium et le connectif. D'autre côté, il n'y a aucun argument qu'on puisse faire valoir en faveur de la disparition complète de l'épithélium et de son remplacement total par le connectif : l'aspect des cellules du syncytium du thymus adulte est identique à celui de l'épithélium de l'ébauche primitive et du thymus du têtard. Les deux éléments existent l'un à côté de l'autre et jouent chacun son rôle fonctionnel.

CHAP. II. — Histophysiologie

§ 58. — INFLUENCE DES DIVERS AGENTS

SUR LE THYMUS ET LES BRANCHIES DES TÊTARDS

Les têtards de crapaud, au moment où leur thymus conserve encore les relations avec l'extérieur, ne se prêtent pas à l'expérimentation physiologique, à cause de leur extrême fragilité. A un stade plus avancé, de 10 à 15 mm., ils m'ont servi à effectuer les expériences suivantes.

EXP. XLII. — On ajoute à l'eau où se trouvent dix têtards (réipient de 50 cc. environ) une petite quantité de Bleu de Méthylène jusqu'à obtention d'une teinte bleu clair. L'eau se décolore lentement et redevient incolore en trois jours. Tous les jours des têtards sont disséqués sous la loupe et leur thymus étudié sur la présence d'une coloration. Malgré la coloration de nombreuses fines granulations de l'épithélium de la nageoire caudale, la coloration bleue des granulations dans l'épithélium branchial — le résultat dans le thymus est négatif, même après exposition à l'air.

On ajoute dans les mêmes conditions du Rouge Neutre. De grosses granulations en plus de celles que colorait aussi le bleu de méthylène sont visibles dans le revêtement épithélial. Dans le thymus on voit des cellules contenant des grains rouges et orangés. On se rend compte par addition de T-E-N sous lamelle que ce sont des cellules conjonctives à inclusions pycnotiques. Pas d'autres éléments colorés.

On ajoute du Vert de Janus. Dans l'épithélium superficiel apparaît une troisième sorte de granulation, très fine, de forme allongée (mitochondries ?). En ajoutant à l'eau les trois colorants à la fois, on obtient dans la peau des têtards une véritable mosaïque tricolore. Dans le thymus le Vert de Janus colore les mêmes inclusions que le Rouge Neutre.

Ces expériences avec les colorants vitaux (dont le Bleu de Méthylène a dû probablement être réduit à sa base incolore) ne donnent qu'une indication négative en ce qui concerne la propriété du thymus à accumuler les substances étrangères à l'organisme, indications déjà obtenues chez les mammifères et les oiseaux par l'emploi de poudres inertes en injection.

D'autres substances ont été ajoutées à l'eau :

EXP. XLIII. — Du carmin très fin est ajouté et l'eau remuée plusieurs fois par jour. L'épithélium de la nageoire caudale ne contient rien ; à la dissociation des branchies on voit des agglomérations de carmin, de la position exacte desquelles on ne peut pas se rendre compte ; il y en a également quelques grains dans le thymus. On fixe quatre têtards au formol et au Telliesnitzky, inclut et coupe. Sur coupe non colorée, on voit des grains de carmin dans l'épaisseur du revêtement branchial et dans l'intérieur des branchies ; sur coupes colorées au bleu d'aniline, on distingue la présence de grains de carmin accolés à l'extérieur des branchies ; on constate de plus leur présence dans le plasma même des cellules épithéliales, dans l'endothélium des vaisseaux branchiaux et dans les multiples grands mononucléaires contenus dans les vaisseaux et dans le tissu environnant. Pas de grains libres ni dans la lumière des vaisseaux ni ailleurs. Des grains de carmin sont contenus également dans l'épithélium intestinal. Le thymus contient plusieurs grains de carmin à l'intérieur des phagocytes libres et sessiles (on en trouve également dans la rate). Il n'y a rien dans les cellules épithéliales du thymus, non plus que dans les petits lymphocytes.

On ajoute à l'eau du vermillon d'aquarelle dont les particules sont de diverses, grandeurs et irrégulières. Quatre têtards sont fixés à l'alcool et auformol (j'ai évité tout fixateur qui puisse donner des précipités, même le bichromate). La fixation à l'alcool étant mal réussie (ratatinement) je ne tiendrai ici compte que des deux têtards au formol. Aucune grosse particule ne se trouve à l'intérieur du corps, mais il y en a dans le tube digestif ; des particules plus fines se trouvent dans l'épithélium branchial, dans celui qui tapisse la cavité bucale, mais non pas dans celui de la peau et de la nageoire caudale. Dans l'intérieur de plusieurs branchies on voit des images de phagocytose de particule accolées au tractus conjonctif et à des mononucléaires, ce qui indique leur provenance *in loco* (figure 14, pl. III). Je croyais en effet à première vue, que les grains provenaient de l'intestin et s'acheminaient aux branchies en vue de leur expulsion par cette voie ; il est évident que c'est le contraire qui a

lieu, car pour que la phagocytose s'observe dans les branchies, il faut que les grains arrivent à travers l'épithélium de ceux-ci, ce qui n'exclut pas évidemment l'absorption simultanée par l'intestin. On voit de place en place des grains de vermillon adhérents à la paroi externe des branchies — une partie de ces grains a dû certainement se détacher pendant les manipulations de fixation et d'inclusion. Je n'ai pas saisi le mécanisme de pénétration des grains à l'intérieur de la cellule épithéliale : est-ce par des sortes d'oscles, que l'on voit dans la préparation à plat de cet épithélium ? Est-ce par activité phagocytaire de la cellule, dont la paroi n'est pas rigide et ne porte aucune différenciation spéciale ?

Dans le thymus, comme dans l'expérience précédente, quelques globules migrants sont chargés de grains et quelques cellules de réticulum connectif en contiennent un petit nombre.

Ayant constaté ainsi — en poursuivant un autre but, il est vrai — la perméabilité des branchies envers les substances inertes, j'ai cherché à voir si elles étaient capables d'absorber d'autres substances facilement mises en évidence. Je me suis arrêté à la graisse colorée par le Soudan III.



FIG. XXXIV. Branchie de têtard de Crapaud, avec petites gouttelettes graisseuses, noircies par l'osmium. Obj. D. Oc. comp. 6.

EXP. XLIV. — Dans le récipient de 50 cc. contenant dix têtards on ajoute 5 cc. de crème de lait colorée par du Soudan. Le lendemain, deux têtards sont morts, les autres se portent bien ; on en dissèque trois et on trouve de la graisse sous forme de gouttelettes réfringentes non colorées dans tout l'épithélium extérieur, un peu de graisse colorée dans l'intestin dont les parois contiennent également des gouttelettes colorées, notamment dans la partie externe des cellules qui la constituent. Les parois des branchies se comportent comme celles du tube digestif, c'est-à-dire contiennent des gouttes de graisse colorée. Après deux jours, les têtards sont fixés, soit au liquide d'Altmann, soit à l'osmium à 1 p. 100, soit au formol acétique, inclus et coupés. Sur coupe de pièces osmiées on constate que tout le revêtement épithélial du corps est rempli de gouttelettes noires volumineuses, d'autres gouttes noires se trouvent dans l'épithélium du tube digestif et dans celui des branchies, mais ici elles sont toutes de petites dimensions (fig. XXXIV). Aucune goutte de graisse noircie libre à l'intérieur du corps, mais on en trouve dans les globules

blancs, le tissu conjonctif et la plupart d'organes, sauf toutefois le thymus. J'ai eu l'occasion de constater, après avoir employé du xylol jauni pour le traitement des coupes, que les gouttelettes noires de la peau et des organes disparaissaient facilement sous son action, tandis que ceux des branchies et de l'intestin résistaient.

Une expérience de contrôle a été instituée en plaçant un peu de beurre coloré au Soudan III dans le récipient des têtards, qui en mangeaient volontiers. On remarqua chez eux la même infiltration graisseuse de la peau et des gouttes volumineuses dans l'épithélium des branchies, mais tandis que les gouttes dans l'épithélium intestinal seules étaient colorées, celles de l'épithélium externe et des branchies étaient incolores. Dans la coupe, on voyait dans les branchies non pas des gouttes fines, mais des gouttes volumineuses comparables à celles que l'on trouvait dans la peau.

En ce qui concerne la structure fine de l'épithélium thymique, les résultats ont été négatifs chez tous ces sujets. Je n'ai pas constaté d'exagération de sécrétion; le thymus était au contraire très lymphoïdique.

On a fait vivre également cinq têtards pendant trois et quatre jours dans de l'eau distillée; cette forme d'inanition n'a produit aucune influence sur leur thymus. J'en conclus que le thymus des têtards doit être considéré, en ce qui concerne la fonction de l'épithélium, comme physiologiquement inactif; son activité se borne à ce stade à la production plus ou moins intense de lymphocytes. Une autre conclusion à tirer de ces expériences concerne l'établissement de la propriété de l'épithélium branchial des têtards à absorber des substances neutres et peut-être des graisses émulsionnées.

§ 59. — LA FONCTION THYMIQUE CHEZ LES BATRACIENS ADULTES

La thymectomie chez les vertébrés supérieurs — mammifères, oiseaux — est une expérience qui n'a donné jusqu'ici que des résultats contradictoires (v. Historique). J'ai essayé la même opération chez les batraciens; si le résultat négatif obtenu chez les vertébrés supérieurs peut être imputé aussi bien à la complexité de la fonction physiologique de l'organe qu'à des erreurs opératoires — on pourrait s'attendre à des résultats plus probants chez les vertébrés inférieurs. Bien que l'existence de deux fonctions antagonistes est certaine également chez ces derniers, une cause d'erreur peut être évitée : il est facile ici d'éliminer tout l'or-

gane, sans en laisser des restes. Pourtant, on avait déjà expérimenté avec le thymus des grenouilles, mais les résultats ont été également contradictoires. Des auteurs ont constaté des phénomènes de paralysie, d'intoxication, de dépigmentation (ABELOUS et BILLARD). D'autres, HAMMAR et VER-EECKE, ont nié d'une manière absolue toute influence morbide de la thymectomie chez la grenouille. Il était donc intéressant d'essayer la thymectomie chez un autre anoure.

EXP. XLV. — L'opération ne présente pas de difficultés chez *Bufo vulgaris*, ainsi que chez *B. pardalis* d'Afrique : une incision longitudinale, immédiatement sous la glande parotide, permet d'aborder le thymus pigmenté, disposé sous la partie supérieure du muscle abaisseur de la mâchoire. Pour éviter toute erreur, j'ai chaque fois fixé et coupé en série les parties éliminées.

Malgré les précautions d'asepsie habituelles, on constate dans chaque série d'expériences la mort assez rapide d'une partie des animaux (20 p. 100 en moyenne), mort due à une infection généralisée. En général, les plaies cutanées des animaux de contrôle guérissent mieux et plus vite que celles des animaux déthymés, qui néanmoins finissent par les cicatriser complètement au bout de trois à quatre semaines.

Le fait saillant de la période postopératoire est une perte de poids continue et progressive, mais lente, amenant les animaux privés de thymus à une cachexie mortelle au bout d'un temps parfois long (six à sept mois).

Le tableau suivant donne les moyennes des pesées régulières faites avec une série de six mâles et quatre femelles, en regard avec les moyennes des animaux témoins (en grammes) :

	Mars	Avril	Mai	Juin	Juillet	Août	Septembre
♂♂ témoins.....	65	63	58	60	55	58	56
♂♂ opérés.....	62	57	51	44	39	34	30
					(1 mort)	(2 morts)	(autopsie)
♀♀ témoins.....	135	142	150	150	139	130	133
♀♀ opérées.....	140	139	122	110	103	90	86
					(2 mortes)		(1 morte et autops.)

Les animaux opérés ne présentent pas de décoloration, ni d'ulcérations de la peau, les mouvements ne sont aucunement ralentis, si bien qu'un des crapauds déthymés depuis deux mois a pu reconquérir sa liberté et n'a été repris qu'un mois plus tard ; il accusait d'ailleurs une baisse de poids analogue à celle des animaux de sa série, restés dans les conditions de la captivité.

On ne remarque aucune différence entre la résistance de pièces sque-

lettiques des opérés et des témoins, tous ces crapauds étant des adultes. Les prélèvements de sang n'ont indiqué qu'une hyperleucocytose passagère, pendant les deux à trois semaines qui suivent l'opération.

A l'autopsie, on constate principalement une augmentation de volume et des modifications de la rate et du pancréas.

En résumé, la thymectomie chez le crapaud n'est pas nécessairement une opération rapidement mortelle ; elle entraîne toujours une hypotrophie progressive, aboutissant à la mort après une survie prolongée.

L'interprétation de ces résultats semble corroborer le scepticisme que j'éprouve envers la thymectomie comme méthode d'investigation ; on constate chez les animaux opérés — ainsi que je l'ai vu chez quelques mammifères (chiens, cobayes, rats), lesquels j'ai également thymectomisé et dont je n'ai tiré que des résultats contradictoires — une augmentation d'appétit : les crapauds opérés mangent plus, et même dans la journée, ce que ne font qu'exceptionnellement les crapauds normaux. Néanmoins, nous voyons une forte diminution de poids. Sur quoi porte cette diminution ? Dans les autopsies on voit une chose paradoxale. Malgré la grande quantité de nourriture absorbée, les animaux ne forment que peu de réserves graisseuses ; d'autre côté, ces réserves restent intactes chez les animaux mourants, ayant perdu près de la moitié de leur poids. C'est surtout au dépens des muscles et du foie que se produit cette diminution de poids — fait contraire à ce que l'on observe chez les crapauds inanitiés.

Il semble que l'absence du thymus a pour suite une perturbation profonde dans le métabolisme général et surtout dans celui des réserves ; mais remarquons, que l'on peut aussi bien parler d'un trouble du processus de formation, que d'un trouble du processus de désintégration de ces substances et ceci nous explique la contradiction entre les divers résultats que l'on obtient avec la thymectomie. Tout dépend en quel état se trouve l'animal qui subit cette opération et de la manière dont se passe cette dernière : si l'animal est jeune, en métabolisme actif, la thymectomie pourra être dangereuse ; chez l'animal adulte, elle le sera moins et même inoffensive, car il est probable que d'autres organes lymphoïdes, — soit connectifs purs, soit annexes du tube digestif, — peuvent remplacer le thymus. Si l'opération elle-même (perte de sang, infection) lèse sérieusement la santé générale de l'animal — cette lésion s'aggravera par suite de la non possibilité d'utilisation rapide des réserves —

résultat de la thymectomie. Le rétablissement sera lent et sujet à rechutes, car l'assimilation nutritive sera viciée.

Il est probable que la thymectomie enlève à l'organisme en un seul coup la possibilité d'activer deux fonctions — antagonistes bien que complémentaires — l'assimilation nutritive (fonction lymphocytogénique du thymus) et l'utilisation des réserves (fonction sécrétoire), sans parler du rôle du thymus dans la destruction des lymphocytes, dont le sens biologique est également en rapport direct avec la nutrition générale. (§ 52). Une « inanition interne » progressive sera le résultat de l'opération, inanition qui peut être ralentie et même empêchée par l'action d'autres organes à fonctions analogues, pouvant se substituer physiologiquement au thymus. Par suite, la thymectomie ne peut pas donner plus d'indications directes sur le rôle du thymus, que l'enlèvement de la rate ou des amygdales sur le rôle de celles-ci.

En revenant à l'étude des organes chez le crapaud thymectomisé, notons que le foie subit une diminution de volume et de poids, mais que les organes dont les modifications attirent le plus l'attention sont la rate et le pancréas. Ce dernier, chez tous les animaux ayant survécu plus de trois mois, a un aspect spécial. Il est congestionné, mais plus volumineux que normalement ; en coupe, les îlots de Langerhans sont moins visibles que chez le normal et les acinis de la glande exocrine sont bourrés de granulations en nombre supérieur à celui que l'on observe habituellement (on y voit également de très belles et grandes mitochondries). Je ne saurais interpréter autrement cet aspect que comme celui d'un pancréas physiologiquement depuis longtemps au repos. Il est difficile de dire s'il existe une relation directe entre cet état du pancréas et l'absence du thymus, ou si cet aspect est dû simplement à la cachexie de l'animal.

Dans la rate, on constate une augmentation des amas lymphoïdes, visibles eux-mêmes à l'œil nu ; ces follicules sont constitués par une grande quantité de lymphocytes parmi lesquels un certain nombre en karyokinèse. Cet aspect se voit dans le premier mois après l'opération ; plus tard, au contraire, on remarque un grand nombre de lymphocytes pycnotiques dans la rate : il faudrait peut-être considérer ces faits comme l'expression d'essai de remplacement organique du thymus absent par la rate et ceci dans ses deux fonctions : la leucocytogénèse — dans les premiers temps et celle de la cytolyse — durant le stade de cachexie.

Exp. XLVI. — En effet, si on enlève en même temps ou à courts

intervalles le thymus et la rate chez les crapauds, comme je l'ai fait sur six mâles, on obtient une mort rapide :

Thymectomisés et splénectomisés :

1 ^{er} — 70 gr.	meurt au 4 ^e jour — 58 gr.
2 ^e — 64 gr.	» » 4 ^e » — 56 gr.
3 ^e — 58 gr.	» » 1 ^{er} » — 58 gr. (hémorragie opératoire.)
4 ^e — 62 gr.	» » 3 ^e » — 60 gr.
5 ^e — 44 gr. (jeune)	» » 3 ^e » — 35 gr.
6 ^e — 50 gr.	» » 2 ^e » — 46 gr.

Thymectomisé :

7^e — vit au bout d'un mois.

Splénectomisés :

8^e — 60 gr. } vivent au bout
9^e — 62 gr. } d'un mois.

Les animaux refusent toute nourriture ; la mort n'est pas due à l'infection ; l'agonie présente des phénomènes nerveux — soubresauts, tremblements chez le 2^e et le 5^e, le 1^{er} et le 4^e sont paralysés du train postérieur avant la mort.

Ces résultats semblent militer en faveur d'une relation physiologique de deux organes : la rate pouvant à un certain point remplacer le thymus, l'extirpation de deux organes amène la mort par une véritable insuffisance de l'*organisme incomplet*.

EXP. XLVII. — Le thymus peut-il remplacer à son tour la rate ? Les images histologiques ne donnent aucun appui à cette supposition : Trois crapauds mâles et une femelle sont splénectomisés et laissés en vie durant une à trois semaines ; le thymus de tous est fortement délymphoïdisé comme s'il s'agissait d'animaux en inanition. On n'y remarque pas de karyokinèses et pas de signe de destruction de hématies. (D'autres organes lymphoïdes n'ont pas été étudiés.)

Une autre série d'expériences sur les crapauds thymectomisés a été entreprise pour essayer d'élucider le rôle de l'organe pendant l'inanition chez ces batraciens.

EXP. XLVIII. — Six crapauds (3 ♂ et 3 ♀) ont été thymectomisés et six crapauds de même sexe et à peu près du même poids ont été pris pour contrôle ; tous ont été soumis à l'inanition complète :

Thymectomisés :

1 ^{er} ♂ — 60 gr.	meurt après 10 j. d'inanition
2 ^e ♂ — 45 »	» » 14 j. »
3 ^e ♂ — 53 »	» » 20 j. »
1 ^{er} ♀ — 132 »	» » 24 j. »
2 ^e ♀ — 118 »	» » 18 j. »
3 ^e ♀ — 97 »	» » 14 j. »

Contrôles :

1 ^{er} ♂ — 62 gr.	meurt après 1 m. et 13 j.
2 ^e ♂ — 40 »	autopsie après 6 sem.
3 ^e ♂ — 51 »	renourri » 4 sem.
1 ^{er} ♀ — 135 »	» » 4 sem.
2 ^e ♀ — 116 »	autopsie » 4 sem.
3 ^e ♀ — 94 »	meurt après 25 jours.

On voit que les thymectomisés présentent nettement une résistance moindre envers l'inanition que les crapauds normaux. Ils meurent en pré-

sentant, comme les autres thymectomisés de l'expérience XLV, de notables réserves de graisse, tout en étant en général très amaigris. Chez tous, les parties lymphoïdes de la rate contiennent de nombreux lymphocytes en pycnose.

Les quatre crapauds contrôles de cette expérience possédaient des thymus qui sont des spécimens parfaits de thymus délymphoïdisés. Je ne crois pas utile d'insister sur leur description : on connaît déjà ces phénomènes d'activité épithéliale, de pycnose, de phagocytose connective. Les réserves graisseuses de ces crapauds sont nettement diminuées.

Je ferai remarquer, en ce qui concerne les myoïdes, que l'on constate une certaine diminution de leur nombre durant l'inanition. Mais il faut distinguer ici entre l'inanition de courte durée et l'inanition prolongée. Dans le premier cas, au contraire, leur nombre est augmenté et ceci concerne surtout les pseudomyoïdes connectifs. Par suite d'une inanition prolongée, cependant, leur nombre diminue, car ils sont détruits, ainsi qu'on le voit dans les coupes, qui présentent des myoïdes globuleux en désagrégation. D'où il résulte qu'il faut se méfier des images que l'on observe sur les batraciens qu'on a conservés quelque temps au laboratoire et qui sont toujours aux stades initiaux d'inanition.

Les crapauds contrôles, 3^e ♀ et le 1^{er} ♂ de l'expérience XLVIII, ont été laissés en vie, renourris pendant une semaine et autopsiés : ils ne m'ont donné aucune augmentation de myoïdes par rapport aux autres. Notons que les myoïdes vrais — lambeaux de muscles — ne se voient que chez certains exemplaires et sans qu'on puisse saisir une relation bien nette entre leur présence dans un thymus donné et l'état de l'animal.

EXP. XLIX. — J'ai suralimenté également plusieurs crapauds avec de la viande de veau et comparativement avec du thymus de veau ; le résultat était le suivant :

POIDS EN GRAMMES :	CARNIVORES		TRYMOPHAGES	
	♂	♀	♂	♀
Avril 10.....	64	127	66	138
» 11.....	72	121	68	130
» 13.....	67	125	64	133
» 16.....	68	136	68	125
» 18.....	76	128	77	130
» 24.....	74	127	73	130
» 27.....	80	133	76	131
Mai 3.....	80	136	78	142
» 7.....	78	138	75	142
» 9.....	82	140	78	142

Chaque crapaud recevait journellement par gavage soit deux grammes de muscles soit autant de thymus. On voit que la thymophagie n'a pas influencé le poids des animaux autrement que la nourriture carnée ordinaire ; nous avons pourtant constaté une influence dans ce sens chez les rats (§ 30) ; il est probable que la composition du « ris de veau » doit être vraiment trop étrangère à l'organisme des crapauds pour pouvoir agir autrement qu'en qualité de simple nourriture protéique, pareille à une autre « viande ».

A un autre point de vue, cette expérience concorde avec ce que nous avons vu chez les rats carnivores et thymophages : le thymus de tous les crapauds de cette expérience était également très fortement lymphoïdique, l'épithélium en repos dans les deux cas, mais avec présence de cellules muqueuses. Absence de pseudomyoïdes globuleux, mais quelques vraies fibres myoïdes dans la partie périphérique du thymus des deux crapauds à la viande.

J'ai également essayé *in vitro* le pouvoir cytolytique du thymus des crapauds :

EXP. L. — Les quatre thymus de deux crapauds adultes sont triturés avec du sable fin dans de la liqueur physiologique ; la trituration est filtrée et ajoutée, à parties égales, à une émulsion cellulaire des thymus d'un troisième crapaud, obtenue par dissociation. On laisse le mélange à la température ambiante (18°) durant trois heures dans un récipient paraffiné. Après ce laps de temps on constate :

	Mélange	Emulsion de contrôle
Lymphocytes normaux	43	190
— pycnotiques	65	25

Répétée avec de l'émulsion de contrôle diluée 1 : 2 avec de l'eau physiologique, l'expérience donne :

	Mélange	Emulsion de contrôle
Lymphocytes normaux	34	95
— pycnotiques	117	36

Le thymus du crapaud possède donc une action cytolytique assez puissante par rapport aux lymphocytes. Par suite de difficultés techniques, l'expérience n'a pu être faite sur des têtards.

EXP. LI. — Pour achever la série d'expériences sur le crapaud adulte, je dirai que des injections de carmin, de vermillon, de Rouge Neutre

ont donné par rapport au thymus les mêmes résultats en principe que chez le têtard : quand la substance était injectée dans la proximité du thymus, on y retrouvait un certain nombre de grains localisés dans le tissu conjonctif périlobulaire et quelques grains dans le parenchyme même, mais pas dans les cellules épithéliales. Les injections sous la peau du dos ne donnent aucun résultat, excepté pour le Rouge Neutre qui colore *in vivo* les inclusions des phagocytes thymiques.

CHAP. III. — Évolution du thymus des Batraciens

§ 60. — ACTIVITÉ DE L'ORGANE CHEZ LE TÊTARD ET L'ADULTE

De toutes les expériences sur le crapaud adulte, représentant ici la première classe de vertébrés terrestres — les batraciens, nous pouvons tirer l'enseignement général concernant une identité fonctionnelle du thymus du crapaud et de celui des vertébrés supérieurs. Les images histologiques du thymus des batraciens adultes l'apparentent d'une manière indiscutable à l'organe correspondant des amniotes ; il présente le facies lymphoïdique, ainsi que l'état délymphoïdisé, son épithélium est fonctionnel, son activité connective présente des formes comparables.

Les choses sont autres chez le têtard. Ici, pour la première fois, nous rencontrons la disposition externe de l'organe chez un animal libre, disposition que nous faisait prévoir le développement embryonnaire des types supérieurs. Le thymus naît de l'endoderme, de l'épithélium du tube digestif chez les amniotes ; chez le têtard nous le voyons, durant un temps très court, il est vrai, constituer un organe directement annexé à la partie antérieure du tube digestif. L'organe joue-t-il un rôle quelconque pendant cette période ? Toutes les probabilités sont contre cette supposition — l'état essentiellement transitoire de l'organe externe en premier lieu. Pour pouvoir étudier l'organe externe à un état non transitoire, il faudra nous adresser à un type de vertébrés encore plus inférieur — au poisson.

Le thymus du têtard devenu interne ne présente que peu de signes d'activité épithéliale. Mais une forme d'activité — commune à tous les thymus jusqu'ici vus, dans la période embryonnaire — s'y manifeste : c'est la production de lymphocytes. Un thymus embryonnaire d'amniote est un thymus d'animal suralimenté possédant autant de nourriture qu'il

en a besoin, assimilant sans relâche — d'où la fonction lymphocytogénique, d'où l'aspect lymphoïdique, d'où le développement même de l'organe, consistant précisément dans la lymphoïdisation de l'ébauche épithéliale. Car les « déterminantes » de la vie embryonnaire sont les mêmes que celles qui régissent la vie hors l'œuf et hors l'utérus. L'« *Entwickelungsmechanik* » spéciale de l'embryon ne saurait être autre chose que la « mécanique biologique » générale. Mais le têtard n'est pas dans les conditions idéales de l'embryon dans l'œuf. Son vitellus rapidement épuisé, il doit rechercher sa nourriture et ici nous le trouvons dans des conditions biologiques en tout comparables à celles d'un poisson.

Le thymus des têtards est donc en un état fonctionnel non typique pour les batraciens ; le thymus typique de ce groupe ne se rencontre que chez l'adulte, chez qui, comme nous l'avons vu d'autre côté, l'organe est physiologiquement comparable à celui des sauropsidés et même celui des mammifères. Notons que, comme chez ces derniers, on ne voit jamais l'absence complète du thymus, aussi vieux ou aussi inanitié que soit le crapaud que l'on étudie. De même, ce sont deux formes de régression thymique que l'on observe : dans la plupart des cas, en été, on a affaire à un organe lymphoïdique, bien que ses lobules peuvent être divisés et éloignés l'un de l'autre par du tissu conjonctif infiltré de graisse. Au contraire, à l'automne avancée, en hiver et surtout au début du printemps, l'organe est délymphoïdisé, vascularisé et fortement pénétré de tractus conjonctifs ; il est aussi entouré de tissu cellulaire lâche. On voit donc qu'il existe chez ces vertébrés également une périodicité dans l'évolution de l'organe et nous pouvons en conclure que cette périodicité, qui se retrouve jusque chez les mammifères en liberté, est un caractère très général de l'activité physiologique du thymus, activité qui est en rapport intime avec les conditions biologiques générales de l'existence de tel ou tel autre type de l'embranchement.

§ 61. — LE MILIEU AMBIANT ET LA NUTRITION

Puisque nous avons rapproché la biologie des têtards de celle des poissons, je dois exposer en quelques mots les travaux de PÜTTER, qui sont en rapport direct avec cette question. Ceci nous permettra d'envisager les conditions de nutrition chez le têtard sous un nouveau point de vue et constituera en même temps une introduction à l'étude du thymus des poissons.

Avant les recherches de PÜTTER, l'opinion généralement admise considérait la préhension de particules alimentaires solides comme mode de nutrition exclusif de tous les animaux — terrestres ou aquatiques — les parasites astomes mis à part. Autrement dit, on admettait que l'activité assimilatrice du tube digestif proprement dit était une condition *sine qua non* de l'alimentation de tous les métazoaires, quelques types parasitiques exceptés.

L'auteur cité, par une série de travaux d'expérimentation et d'interprétation biologique de données déjà acquises par d'autres auteurs, a mis en lumière la non-suffisance évidente de la somme d'aliments absorbés sous la forme solide — même comme plankton — à établir l'équilibre organique des animaux aquatiques. Dans certains cas mêmes (jeunes saumons par exemple), on avait constaté une augmentation du poids de l'animal sans que celui-ci prenne aucune nourriture formée. Pour l'auteur, il s'agit dans tous ces cas d'une utilisation de substances nutritives dissoutes dans l'eau où vivent ces animaux. La présence de ces substances a été constatée par des analyses de l'eau de mer et leur existence est non moins certaine dans l'eau douce des lacs et des rivières ; ce sont principalement les produits solubles de la désagrégation d'éléments d'origine végétale qui sont directement assimilables par le poisson. Quelle est la voie que suivent ces substances ? PÜTTER se prononce nettement pour l'osmose à travers l'épithélium branchial et ceci surtout étant donné la faible concentration sous laquelle se trouvent dans l'eau les substances assimilables, ce qui nécessite l'utilisation d'un grand volume de liquide, supérieur à celui auquel peut donner passage l'intestin.

Ne pouvant pas entrer dans le détail de l'argumentation, je renvoie le lecteur aux travaux originaux ¹ ; il me suffit ici de pouvoir noter l'existence, en ce qui concerne l'assimilation des aliments chez les animaux aquatiques, d'une voie autre que celle du tube digestif. Le rôle biologique que joue cette voie est considérable. Sans parler de la constatation histologique faite autrefois par DOHRN, DAVY et même J. MÜLLER concernant l'absorption du vitellus par les branchies externes des embryons de sélaciens, on sait que la quantité de particules solides absorbées par les alevins est minime d'après l'étude de leur contenu stomacal.

Les coupes à travers les têtards jusqu'au stade de 10 à 15 mm. ne montrent qu'une quantité insignifiante de particules solides (algues

1. V. Bibliographie : PÜTTER, LOHMANN, LIPSCHÜTZ, WOLFF.

vertes, diatomées, bactéries) absorbées ; l'estomac et l'intestin sont surtout remplis de mucus ; on ne peut pas penser à une grande consommation d'infusoires ou de rotifères, les derniers devant laisser des traces sous forme de leur appareil masticateur ; les infusoires peuvent être, il est vrai, digérés rapidement sans laisser de résidus, mais dans le grand bassin à renouvellement continu d'eau de Durance, où je faisais l'élevage de têtards, il n'y avait que très peu d'infusoires.

Dans ces conditions, je ne doute pas que la principale partie de l'alimentation des têtards a été tirée par eux des substances organiques solubles contenues non seulement à l'état de « traces » dans l'eau du Canal de Marseille. Nous avons vu que les expériences directes sur la facilité avec laquelle les branchies offrent passage à certaines substances, apportent des arguments positifs en faveur de cette manière de voir. Nous ne perdrons pas de vue ces données en interprétant le rôle biologique du thymus chez les poissons.

B. POISSONS

CHAP. I. — Morphologie générale du thymus des Téléostéens et Sélaciens

§ 62. — ANATOMIE

Les poissons osseux et les Elasmobranches — les deux types de poissons parfaits que j'ai eu l'occasion d'étudier — présentent en principe la même disposition du thymus ; mais, tandis que chez les Téléostéens l'organe est externe durant toute la vie, il ne l'est pas pendant la vie embryonnaire chez les Elasmobranches. Chez les premiers, une des faces de l'organe n'est séparé du milieu ambiant que par une couche épithéliale simple, couche que l'on peut avec raison considérer comme constituant une des parties de l'organe même ; chez les seconds, le thymus s'isole dans l'épaisseur des tissus, tout en étant disposé dans le voisinage immédiat des branchies ; à ce point de vue, les Sélaciens présentent une disposition qui s'éloigne du type poisson et se rapproche de celui des têtards.

Pour retrouver l'organe des Téléostéens, il suffit de rabattre en avant l'opercule branchial : le thymus est à nu — dans le coin postéro-supérieur de la cavité branchiale. Le plus souvent, il tranche par sa blancheur laiteuse sur l'épithélium irisé environnant ; parfois, quand l'organe est en régression, il est peu visible et se confond avec la graisse qui l'entoure.

Alors, une dissociation sur fond noir des lambeaux de tissu prélevés permettra de reconnaître les îlots thymiques du tissu banal des environs.

La place occupée dans la partie supérieure de la loge branchiale varie avec les diverses espèces : tantôt le thymus est plus en haut, tantôt plus en arrière ; les croquis de quelques espèces de la Méditerranée permettront de se faire une idée de ces variations (fig. XXV à XL).

C'est chez le Juscle (*Maena jusculum*) que le thymus est le mieux exposé. J'ai toujours retrouvé l'organe chez cette espèce sans la moindre hésitation, grâce à la fixité de sa place et sa couleur généralement tranchante ; aussi ai-je choisi cette espèce, commune en toute saison, comme objet d'études détaillées et d'expérimentation physiologique.

Chez les Sélaciens, le thymus est plus caché et il est nécessaire, pour pouvoir l'aborder, d'inciser les parois du corps au niveau des fentes externes : on voit alors l'organe sous forme de petites masses blanchâtres disposées entre les muscles dorsaux au-dessus des canaux branchiaux ; cette disposition ne varie guère, qu'il s'agisse de pleurotrèmes (squales) ou de hypotrèmes (raies). D'après les espèces, le thymus peut être plus confluent ou au contraire présenter une lobulisation assez distincte ; dans ce cas, on constate aisément que les agglomérations thymiques correspondent aux fentes branchiales et sont donc métamériques.

Une constatation de ce genre ne peut être faite chez les Téléostéens où le thymus de chaque côté du corps est régulièrement composé par une masse, qui n'offre jamais de divisions internes. L'organe s'enfonce, il est vrai, chez certaines espèces, dans la profondeur des tissus, mais sans quitter jamais ses relations directes avec l'épithélium externe.

Ainsi, chez les deux types de poissons nous voyons réalisées les deux dispositions primitives du thymus, — primitives d'après ce que nous enseigne l'étude embryologique chez les vertébrés plus élevés en organisation : d'un côté, chez les Téléostéens, l'organe est externe, mais ne présente pas de branchiomérie ; de l'autre — chez les Sélaciens — il est métamérique, mais isolé de l'extérieur. Ni le premier ni le second ne nous offrent



FIG. XXXV. Disposition du thymus (th.) chez *Sargus annularis*. 1/2 gr. nat.

la disposition primitive à laquelle on serait en droit de s'attendre ; nous verrons que, pour la retrouver, il nous faudra descendre l'échelle des vertébrés encore d'un échelon.

§ 63. — VAISSEAUX, LYMPHATIQUES, NERFS.

La vascularisation du thymus des Téléostéens est réalisée d'une manière très simple : il n'y a qu'une face de l'organe qui sert en même temps à la pénétration des artères et des veines, qui s'unissent au centre de l'organe par un système de capillaires. Cette face est la face interne de l'or-

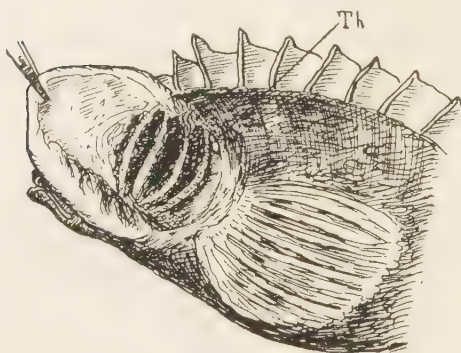


FIG. XXXVI. [Disposition du thymus (th.) chez *Scorpaena porcus*. 1/2 gr. nat.

gane, car on ne voit pas de pénétration de vaisseaux sur les faces latérales, quoique l'on y constate la pénétration du tissu conjonctif (notamment, à la limite entre le parenchyme proprement dit et l'épithélium externe). La vascularisation est donc unilatérale et rappelle à ce point de vue la disposition vasculaire dans certains lobules de mammifères, avec leur hile.

La vascularisation du *Scyllium Catulus* a été suivie par moi sur coupes, qui permettent de constater facilement l'indépendance vasculaire de chaque thymus métamérique ; une artériole principale et une veinule pénètrent dans l'organe et la distribution à l'intérieur de chaque follicule est des plus simples.

Je n'ai pas remarqué chez les poissons une vascularisation plus ou moins abondante, selon les états physiologiques dans lesquels se trouve l'animal.

Le système lymphatique du thymus peut être mis en évidence chez le Jusele par une simple injection intrathymique. Comme dans toute la série des vertébrés, l'organe est entièrement de nature lymphatique, dans ce sens qu'il ne présente pas de voie différenciée pour la lymphe ; il se remplit entièrement par l'injection, ce qui prouve que tous les échanges organiques avec la lymphe s'y font, non par osmose à travers les parois plus ou moins perméables, mais directement, par une sorte de lavage lymphatique, une dissolution continue par le liquide interstitiel de toutes

les substances élaborées, dès que celles-ci quittent la cellule. C'est la lymphe, en même temps, qui sert de véhicule aux éléments cellulaires libres, qui entrent ou quittent le thymus. Une seule catégorie de produits thymiques pourrait — chez les Téléostéens — ne pas être entraînée dans la circulation générale : c'est à elle qui, étant élaborée par l'épithélium-frontière, serait déversée directement à l'extérieur.

Les relations du thymus avec le système lymphatique général se font par les troncs collecteurs céphaliques superficiels qui, à leur tour, s'abouchent avec les troncs lymphatiques latéraux du corps (SAPPEY, TROIS). D'autre côté, quand on injecte la masse dans le thymus, on constate qu'elle pénètre aisément dans les branchies. Cette communication des plus directes entre le thymus et les branchies me semble avoir une importance physiologique de premier ordre.

Une injection lymphatique chez *Scyllium* donne des résultats également intéressants : après avoir rempli le thymus isolé, la masse pénètre dans les deux feuillets branchiaux correspondants à la fente à laquelle est annexé le thymus piqué. Si on continue à injecter, la masse rétrocede et remplit un collecteur céphalique métamérique ; après cela, seulement, on voit s'injecter un autre thymus isolé.

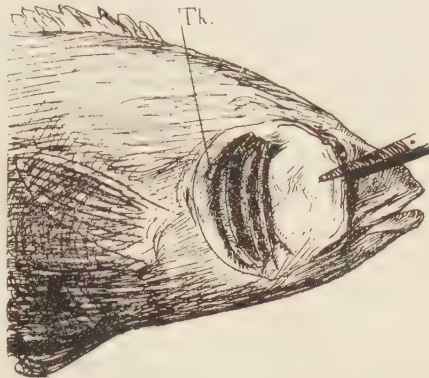


FIG. XXXVII. Disposition du thymus (th.) chez *Pagellus erythrinus*. 1/2 gr. nat.

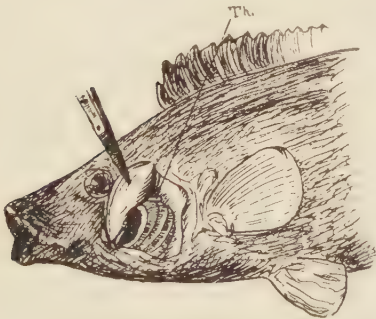


FIG. XXXVIII. Disposition du thymus (th.) chez *Crenilabrus pavo*. 1/2 gr. nat.

cié; je n'ai jamais vu d'éléments nerveux dans la face épithéliale externe de l'organe, — éléments qui, pourtant, s'ils existaient, devraient se colorer, semble-t-il, en premier lieu. Les filets nerveux, que l'on aperçoit, pénètrent avec le tissu connectif et les vaisseaux surtout du côté interne et antéro-supérieur de l'organe. On les voit se diriger

Les nerfs du thymus du Juscle se colorent par le Bleu de Méthylène vital dans l'organe quelque peu disso-

vers la surface épithéliale de l'organe, mais ils se divisent à moitié-chemin et se perdent dans l'intérieur du thymus. Le mode de leur terminaison n'a pu être observé. Quelques essais de coloration de nerfs au Bleu de Méthylène ne m'ont pas donné de résultats chez le Chat de mer. Sur des thymus du même poisson traités par la méthode de Golgi on constate la présence de filets ramifiés procédant du côté interne de l'organe. Dans un cas, j'ai cru voir une terminaison hédériforme appliquée sur l'épithélium externe, mais il m'est difficile d'en affirmer la nature nerveuse.

CHAP. II. — Éléments constitutifs et leur genèse

§ 64. — L'ORGANISATION DU THYMUS

Les thymus externes que nous avons eu l'occasion de voir jusqu'ici n'étaient que des organes d'embryons ou de larves purement épithéliaux. Chez les Téléostéens nous voyons un thymus externe lymphoïdique. En effet, derrière la couche épithéliale simple qui forme le revêtement de l'organe du côté de l'extérieur, nous voyons se presser une foule de petites cellules, que nous reconnaissons sans peine comme présentant tous les caractères des lymphocytes de la circulation générale et d'autres organes lymphoïdes (rate, rein, etc.). Mais l'épithélium ne se borne pas à former la



FIG. XXXIX. Disposition du thymus (th.) chez *Serranus scriba*.
1/2 gr. nat.

couche simple dont nous venons de parler : unis par des prolongements syncytiaux à cette couche, nous voyons, à l'intérieur de l'organe, d'autres cellules présentant le même noyau épithélial, le même protoplasma abondant, bien qu'à prolongements plus développés.

Ce ne sont pourtant pas les seuls éléments sessiles du thymus ; à côté d'eux nous voyons d'autres cellules à prolongements étoilés, mais à noyaux plus riches en chromatine, à plasma moins abondant et plus acidophile. Elles sont unies par leurs prolongements non pas à l'épithélium, mais aux adventices des vaisseaux et aux nombreuses travées conjonctives de l'organe.

On a pu prétendre que le thymus des poissons est strictement limité du côté du corps et du tissu conjonctif qui l'entourne ; on a dessiné une membrane conjonctive qui définit un « adhuc et non ultra » pour le thy-

mus. Ceci, certainement, ne correspond pas à la réalité. Sur toute coupe colorée par un bon colorant du connectif, on voit que la prétendue membrane envoie des prolongements de mêmes affinités dans le sein du thymus, — prolongements qui constituent des travées rudimentaires et correspondent chacun à une ondulation, une courbe de la membrane « limitante ». Les vaisseaux, qui pénètrent nombreux dans le thymus, ne percent pas seulement cette membrane, mais s'enveloppent de ses éléments et entrent dans le thymus avec un cortège de cellules connectives. Nous verrons plus bas que cette présence d'éléments du troisième feuillet se rencontre dans le thymus des poissons à un stade très jeune.

La nature des cellules sessiles — à prolongements — du thymus des poissons est donc double comme celle des éléments correspondants chez tous les vertébrés étudiés, sans exception. Ils forment deux réticulums à texture différente : il

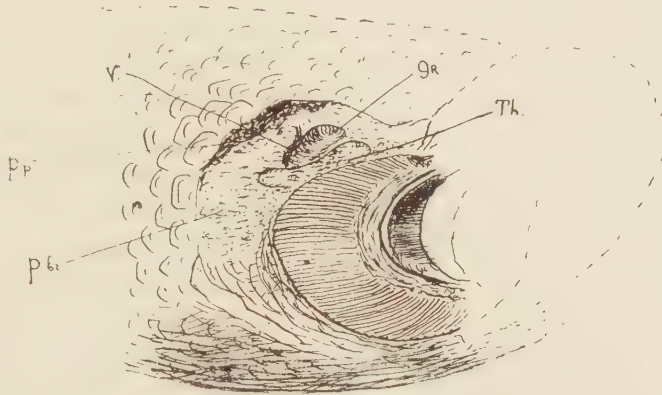


FIG. XL. Disposition du thymus chez *Maena juscum*, $\times 2$. Th. — thymus, Gr. — graisse périthymique, V. — vaisseau vu par transparence, P. p. — pigmentation, p. br. — pellicule brillante.

existe un syncytium épithélial composé par des éléments à plasma large et confluent, à mailles irrégulières ; il existe également un réticulum connectif formé par des cellules à prolongements longs et fins, fibrillaires, à mailles petites, mais assez régulières. L'un est en relations directes avec la couche épithéliale externe, l'autre provient du mésenchyme général et conserve ses connexions avec les vaisseaux et les travées des côtés internes et latéraux de l'organe. Il est à remarquer que les prolongements ultimes de ces deux formations s'enchevêtrent sans être en continuité les uns avec les autres ; ceci se voit très bien sur coupes épaisses dissociées. D'autre côté, notons qu'il existe également dans le thymus des poissons des cellules lymphoïdes à prolongements du même type que celles que nous avons vues chez les autres vertébrés.

Le thymus des Téléostéens est bipolaire par rapport aux tissus qui le

composent et dont chacun prend naissance à une des faces de l'organe; à ceci près, les mêmes dispositions se retrouvent chez les Sélaciens : l'organe de ceux-ci étant isolé au milieu de mésenchyme et ne conservant pendant une durée du développement embryonnaire qu'un pédicule épithélial, est envahi de tissu connectif de tous côtés, mais les relations entre le connectif et l'épithélium répondent à la description faite pour les Téléostéens.

§ 65. — LA STRUCTURE FINE DES ÉLÉMENTS ÉPITHÉLIAUX

Parmi les éléments épithéliaux, il nous faut distinguer, chez les poissons, deux types — la cellule de la bordure périphérique (des Téléostéens) et celle du syncytium interne. La première possède deux faces parallèles, par pression de cellules voisines dans la bordure. Sa face interne se pro-



FIG. XLI. Cellules épithéliales externes du thymus de *Maena juscum*, avec leur renforcement polyédrique, de face, en coupe et vu obliquement. Apochr. 2 mm. Oc. comp. 6.

longe en coin et est en connexion avec une cellule du syncytium. Sa face externe, baignée par le milieu ambiant, possède une différenciation protectrice : en coupe, nous la voyons tantôt hérissée d'une série de bâtonnets, rappelant la bordure en brosse, tantôt cette face porte un épaissement homogène et acidophile. Cette structure ne devient compréhensible, qu'à condition d'observer ces cellules à plat : on voit alors que la face externe porte des saillies dont la disposition devrait être appelée concentrique, s'il ne s'agissait pas de carrés, rectangles ou polyèdres (selon le cas) emboîtés les uns dans

les autres (fig. XLI). Le rôle physiologique de ces épaissements, qui rappellent la structure de certaines écailles, n'est pas bien clair, il s'agit probablement, comme je l'ai dit, d'une formation protectrice. D'ailleurs, cette structure s'observe sur beaucoup d'éléments de la cavité branchiale, non seulement sur ceux du thymus.

Les cellules ainsi constituées ne sont pas les seules que l'on observe à la superficie du thymus. A côté d'elles on voit souvent des cellules globuleuses faire saillie à l'extérieur ; leur contenu présente les réactions du mucus ; elles finissent par se vider au dehors. A côté, on peut suivre dans des cellules du même type le processus de l'élaboration de mucus : appa-

rition de grains au milieu du plasma, refoulement du noyau devenu foncé et contracté au fond de la cellule, formation des stries métachromatiques entre les grains, gonflement du contenu cellulaire en boule — métachromatique également, — enfin, déhiscence de la membrane simple qui la limite du côté de l'extérieur et déversement du mucus. Ces cellules, non plus, ne sont pas caractéristiques pour l'épithélium thymique : on les rencontre dans tout l'épithélium de la cavité branchiale.

Cependant, il existe encore une catégorie de cellules dans cette couche externe et cette catégorie ne se rencontre que dans l'épithélium-frontière du thymus, — rarement dans son voisinage immédiat, quand une infiltration lymphoïde diffuse existe autour de l'organe. Ce sont des cellules épithéliales à noyau typique, qui ne se distingueraient pas des autres, si avec une bonne technique on n'apercevait pas des différenciations spéciales dans leur plasma. Comme il est difficile d'obtenir sur coupe transversale une seule couche d'éléments de l'épithélium externe, cette cellule passe le plus souvent inaperçue, masquée par les éléments à colorabilité plus accentuée du voisinage. La réticulation de son plasma est prononcée, celui-ci est plus clair que dans les autres cellules de la bordure externe. Mais, ce qui est le plus remarquable, c'est la présence dans ses mailles internes de grains réguliers neutrophiles et sidérophiles. Ceci est le stade initial, car on voit des cellules analogues sans structure interne, à noyau plus vésiculeux, remplies de grains de mêmes affinités, mais plus nombreux (fig. 10, pl. III). On n'observe jamais de déhiscence de cette cellule : les grains peuvent disparaître, laissant un corps cellulaire vide, à mailles polyédriques, mais nettement limité du côté de l'extérieur par une très fine pellicule. Cette circonstance, toutes les affinités des grains, le port général de la cellule et l'aspect du noyau — non foncé et excavé, mais vésiculeux avant et anguleux à la fin — différencie complètement cette cellule d'une cellule mucigène. Il faut remarquer que ces éléments particuliers de l'épithélium externe sont plutôt rares et se rencontrent beaucoup plus souvent chez le jeune que chez l'adulte ; on constate avec les fixateurs à l'osmium l'existence de très fines mitochondries dans cette cellule, au stade initial.

C'est également des mitochondries extrêmement fines que l'on voit dans les cellules épithéliales du syncytium interne du thymus. Ici, en bas de l'échelle des vertébrés, nous constatons, en ce qui concerne le chondriome thymique, l'extrême de la tendance déjà notée — savoir, la diminution du volume des mitochondries de la cellule épithéliale du thymus

au fur et à mesure que l'on s'éloigne des mammifères. Chez les poissons, on peut parler d'une véritable poussière de mitochondries.

Dans les mêmes cellules de l'épithélium interne nous observons des images de sécrétion, des mailles remplies de grains. Mais on assiste, chez les poissons, à un fait remarquable : c'est chez le poisson jeune et le poisson fraîchement pêché que l'on voit le maximum des signes d'activité épithéliale dans le syncytium thymique. Au contraire, c'est chez le poisson âgé (gros) et celui qui a séjourné longtemps dans les bacs de l'aquarium qu'on voit le moins de phénomènes de sécrétion, de modifications fonctionnelles de l'épithélium thymique, tels que corps d'Hassal, etc. Cette observation inattendue, qui empêche de suivre l'évolution du chondriome par l'expérimentation physiologique, et qui a été faite maintes fois chez le Juscle, le Sarran, le Rascasse, confirmée chez le Chat de mer, va à l'encontre de tout ce que nous avons vu jusqu'ici chez les vertébrés supérieurs, les batraciens compris et excepté peut-être les têtards. Chez les poissons nous assistons à un renversement [de l'ordre habituel des phénomènes qui se passent dans l'épithélium thymique.

C'est chez le jeune poisson que nous rencontrons des cellules épithéliales à grains qui présentent les mêmes affinités, d'une part que les grains déjà décrits de la bordure externe, de l'autre, que les grains de sécrétion thymique observés chez les vertébrés supérieurs. Nous rencontrons ici également les figures habituelles des modifications fonctionnelles : des corps d'Hassal paucicellulaire comme chez tous les vertébrés inférieurs en général ; des cellules géantes disposées de préférence près de la bordure externe ; d'autre côté, les cystes que l'on rencontre sont rares et peu volumineux, en voie de destruction par des phagocytes ; mais, en revanche les pseudomyoïdes concentriques se voient souvent.

Au contraire, chez le gros poisson, les signes de sécrétion — aussi bien dans la bordure (chez les Téléostéens) que dans le syncytium interne — sont des plus rares ; des cystes volumineux sont en voie de comblement, quelques pseudomyoïdes et — quand il en existe — de vrais lambeaux musculaires sont en lente destruction.

Encore une particularité est caractéristique pour le thymus des poissons et sa valeur est telle que nous ne pouvons plus considérer le thymus de ces derniers comme physiologiquement homologue à celui des autres vertébrés : on ne voit pas de processus délymphoïdisation dans le thymus des poissons. Les signes de destruction lymphocytaire sont des plus rares ; jamais on n'observe, même dans les conditions expérimentales, de pycnose en

masse de lymphocytes. La régression thymique, même chez l'animal tenu longtemps en aquarium, n'apparaît que sous forme d'une substitution scléreuse (ou — selon le cas — graisseuse) qui entre en jeu après une diminution notable de l'épithélium et qui entraîne une disparition graduelle des lymphocytes et du réticulum connectif proliférant. La cytolysse thymique, si caractéristique ailleurs, semble être inexistante chez les poissons.

Avant de chercher d'expliquer ces particularités par l'expérimentation, adressons-nous au développement des poissons qui nous donnera quelques indications à ce point de vue.

§ 66. — DÉVELOPPEMENT

Pour éviter toute influence des conditions de la vie confinée, je me suis adressé non pas aux poissons élevés en aquarium, mais aux alevins, que l'on peut pêcher au mois de mai avec un filet à plankton dans les criques protégées des îles d'If, Ratonneau, etc., du golfe de Marseille. Il est vrai que, pour la détermination des espèces, on est obligé ici de se fier aux dires des pêcheurs. Je décrirai ici le développement des alevins du « Juscle », dont les essaims sont nombreux.

Les plus petits exemplaires (4 mm.) possédaient encore des restes de vitellus : leur thymus se voyait au-dessus du point d'attache supérieur des branchies et était composé par une double couche épithéliale à prolongements internes entre lesquels on voyait déjà des lymphocytes ; de nombreuses cellules connectives étaient appliquées à cette ébauche et avaient — fait à noter — pénétré entre l'épithélium et les cellules lymphoïdes en s'appliquant au premier, comme s'il s'agissait d'un simple épithélium de la cavité pharyngienne non lymphoïdisé (fig. XLII). On reconnaît sans difficulté que les lymphocytes naissent au dépens des éléments connectifs qui s'arrondissent et se libèrent ; il n'existe aucun signe d'immigration, non plus que des cellules intermédiaires comme aspect entre l'épithélium et les lymphocytes.

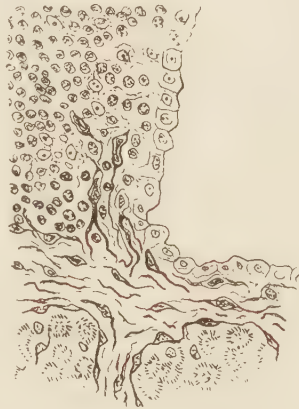


FIG. XLII. Juscle de 4 mm., pénétration de connectif dans le thymus. Obj. E. Oc. comp. 6.

Des alevins de 6 mm. possèdent un organe où la même relation entre les éléments est conservée. La population lymphocytaire est déjà plus dense et chez l'embryon de 9 mm. l'organe acquiert un volume énorme par rapport à la masse totale du corps (fig. XLIII). La grande quantité de lymphocytes cache la structure des cellules épithéliales et ce n'est qu'avec difficulté qu'on réussit à distinguer la structure fine de celles-ci. Mais, déjà au stade de 6 mm., on voit des cavités cystiques dans le

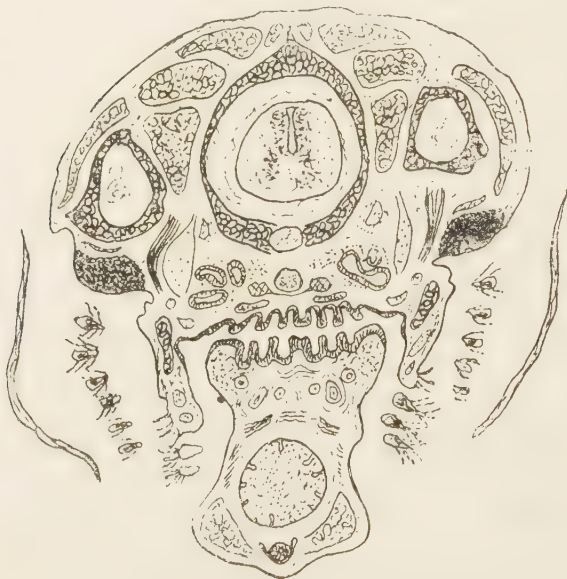


Fig. XLIII. Juscle de 9 mm. Coupe au niveau du thymus. Obj. a., Oc. 2.

thymus, qui témoignent d'une activité fonctionnelle de son épithélium et on remarque des cellules à grains spécifiques dans l'épithélium externe. Dans les alevins de 9 mm., l'épithélium syncytial interne, né au dépens des prolongements de la couche extérieure, montre des stades de sécrétion très nets et on y voit déjà des corps concentriques connectifs, car la vascularisation du thymus est cons-

tituée à ce moment et il est pénétré de connectif qui superpose son réticulum aux éléments épithéliaux.

Chez les alevins plus âgés — 12 et 15 mm. — rien de particulier à signaler : l'organe a déjà acquis ici son aspect habituel et on le verra sous cet aspect — décrit au paragraphe précédent — jusqu'à chez les Juscles de 12 à 13 cm. Mais, à partir de cette grandeur et jusqu'à celle de 15 cm., on assiste à la régression thymique — l'organe devient de moins en moins lymphoïdisé et en même temps les signes de son activité épithéliale manquent de plus en plus. Il est souvent entouré de graisse et même divisé en plusieurs parties par celle-ci et la sclérose connective. On voit que la régression thymique est prononcée chez les poissons et ceci sous une forme spéciale qui réunit les caractères des formes lymphoïdes et délymphoïdisées décrites dans la première partie de ce travail : l'organe

est délymphoïdisé et privé d'épithélium en même temps. (C'est un mode de régression qui mérite le nom déjà employé (§ 21) de régression scléreuse.

Je n'ai pu étudier qu'un nombre restreint d'embryons de Sélaciens (Chat de mer) pêchés dans leur « œuf » et qu'on laissait se développer dans l'Aquarium. Je ne décrirai que les deux stades les plus intéressants. Le premier — de 32 mm., possède des thymus encore externes disposés en haut des canaux secondaires des fentes branchiales (fig. XLIV);



FIG. XLIV. Chat de Mer. Embr. de 32 mm. Coupe au niveau du thymus. Obj. a₃, Oc. 2.

l'organe est encore épithélial, mais on assiste à la pénétration précoce du connectif — si bien remarquée par DOHRN sur un stade correspondant d'Acanthias — et à la multiplication de ces derniers éléments (fig. XLV). Il n'y a pas de doute qu'ici aussi, malgré l'opinion de BEARD, les lymphocytes proviennent du connectif et non de l'épithélium.



FIG. XLV. Chat de Mer. Embr. de 32 mm. Pénétration et multiplication du connectif. Apochr. 2 mm. Oc. comp. 6.

Chez un embryon plus âgé (46 mm.), mais encore à branchies externes, le thymus devient disposé à l'intérieur des tissus en perdant ses connexions avec la paroi des canaux branchiaux; il se divise en follicules secondaires et est déjà fortement lymphoïdisé (fig. XLVI). On voit à ce stade — à côté des images de

multiplication lymphocytaire — des images de sécrétion épithéliale.

Il est à noter qu'en général le phénomène d'englobement est rare chez les poissons et, qu'à ce point de vue aussi, leur épithélium présente une particularité fonctionnelle, car la sécrétion semble être amorcée sans destruction de lymphocytes.

Chez les jeunes Chats de mer, les images de sécrétion persistent (7 cm.); plus tard, on ne les trouve que rarement et chez les grands Scyllium de 20 cm. et plus le thymus est en régression scléreuse et même partiellement remplacé par de la graisse. Je n'ai pourtant pas rencontré d'exemplaires de Sélaciens qui soient complètement privés de thymus, tandis qu'au contraire, chez les Téléostéens, j'ai parfois vainement recherché l'organe chez *Labrus* et *Conger*.

CHAP. III. — Histophysiologie

§ 67. — LA FONCTION THYMIQUE CHEZ LES POISSONS

L'aspect du thymus chez les poissons durant leur développement confirme l'existence des particularités fonctionnelles de leur épithélium; l'expérimentation pourra apporter ici quelques précisions.



FIG. XLVI. Chat de Mer. Embr. de 46 mm.; thymus divisé en lobes. Obj. A. Oc. 2.

EXP. LII. — J'ai essayé la thymectomie chez ce type inférieur de vertébrés. L'opération a été pratiquée sur le Juscle : avec une pincette on enlevait le thymus des deux côtés, ce qui se laisse faire assez facilement quoi qu'il soit nécessaire de s'y reprendre parfois à plusieurs reprises : le saignement ne permet pas de voir immédiatement si on a enlevé tout l'organe et il faut éviter que le poisson reste trop longtemps hors de l'eau. Le Juscle supporte assez bien les

interventions opératoires — il n'en est jamais mort le jour même. Pourtant, plusieurs ont été trouvés morts le lendemain, probablement à cause de la perte sanguine ou des lésions de nerfs, qui ne peuvent pas toujours être évitées. En même temps on a enlevé à quelques Juscles le thymus d'un seul côté, et, dans la seconde expérience, on leur faisait une plaie de contrôle (incision profonde dans la région du thymus, sans enlever celui-ci).

Dans la première expérience les animaux ont été nourris (moules hachées); dans la seconde on les a laissés sans nourriture formée. Des étiquettes permettaient de distinguer les poissons, qui vivaient avec d'autres Juscles de contrôle dans un bac de l'aquarium de Laboratoire Marion. Tous les jours, on les pesait dans un récipient plein d'eau de mer et taré après chaque pesée.

Ces chiffres de pesées sont donnés dans les tableaux suivants (en grammes) :

Poissons nourris

	THYMECTOMISÉS								UN THYMUS ENLEVÉ		CONTROLE	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Février 10....	46	42	40	50	43	29	50	35	27	45	45	39
» 11....	46	43	36	†	40	28	48	†	27	43	46	38
» 12....	46	40	33		39	26	46		30	44	48	40
» 13....	43	†	†		†	25	45		†	44	48	40
» 14....	†					†	41			45	50	38
» 15....							†			43	48	36
» 16....										44	46	38

Poissons non nourris

	THYMECTOMISÉS							CONTROLES							
								A PLAIE			A UN THYMUS		INDEMNES		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Mars 25.....	27	40	42	36	40	35	57	47	40	57	45	30	35	41	50
» 26.....	26	39	40	35	†	31	56	46	39	56	43	28	33	39	50
» 27.....	24	36	40	35		31	†	†	39	57	43	29	32	39	43
» 28.....	24	†	†	33		†			38	56	42	27	32	38	†
» 29.....	23			32					38	55	41	28	31	37	
» 30.....	†			†					37	55	42	26	31	37	

En comparant ces deux tableaux, on voit que l'opération a pour résultat une mort rapide des animaux sans thymus. Trois poissons opérés sont morts le lendemain même, très probablement d'une lésion ou d'une perte de sang. Sur douze restants,

trois sont morts au sixième jour,
deux — au cinquième jour,
six — au quatrième jour,
et un est mort au troisième jour.

Parmi les animaux de contrôle indemnes, un est mort par cause inconnue dans la deuxième expérience. Parmi les autres Juscles du bac — non pesés — il y a eu aussi quelques morts dans cette expérience. Chez les poissons à qui on a enlevé un seul thymus, il y a eu une mort sur quatre opérés, une mort également sur trois poissons avec blessure de contrôle.

Dans la première expérience, les poissons sans thymus, nourris, ont survécu au total 24 jours, ce qui fait une moyenne par poisson de $\frac{24}{8} = 3$ jours. Dans la seconde expérience le même calcul nous donne un total de 22 jours, c'est-à-dire en moyenne $\frac{22}{7} = 3,1$ jours.

On voit donc que la privation de nourriture (au moins de nourriture formée) n'a pas d'action accélératrice sur la mort des thymectomisés.

Ce résultat, ainsi que la perte de poids, accentuée chez les thymectomisés, indique un rôle spécial du thymus dans la nutrition du poisson, sans que l'on puisse dire que ce rôle ait un rapport avec la nutrition par le tube digestif.

Comme conclusion, la thymectomie complète chez le poisson est une opération rapidement mortelle amenant toujours une perte de poids, et ceci sans que l'on puisse dire que la résistance à l'inanition soit diminuée.

En effet, peut-on considérer les poissons de la seconde expérience comme réellement inanitiés ? La perte de poids est normale chez les poissons contenus en aquarium — quelques espèces exceptées — même quand ceux-ci sont bien nourris. Et l'absence de nourriture formée correspond-elle vraiment à une inanition complète ? Cette dernière, semble-t-il, est un état inconnu aux animaux aquatiques, par suite de leur capacité d'absorber les substances normalement dissoutes dans l'eau de mer. A ce point de vue, leur biologie diffère complètement de celle des animaux terrestres.

Les poissons indemnes « inanitiés » m'ont servi à l'étude des effets de

ce jeûne relatif sur le thymus. Leur thymus ne présentait aucune différence notable avec les animaux de contrôle du même poids ; on ne voit pas d'images de délymphoïdisation, — de sécrétion bien prononcée, de pycnose des lymphocytes, de phagocytose connective. Le nombre des corps d'Hassal n'est pas plus élevé que chez les autres Juscles ; il existe quelques cystes, mais peu volumineux, sans bordure en brosse et sans leucocytes à l'intérieur ; peu de plasmodes épithéliaux ; des corps concentriques en désagrégation. Des lambeaux musculaires vrais s'observent de temps en temps. Chez les gros poissons, le thymus subit une substitution graisseuse qui n'est ni plus ni moins prononcée que chez les poissons normaux du même poids. Il semble donc — d'après l'observation et l'expérimentation — que l'organe des poissons ne possède pas de capacité de délymphoïdisation et que sa sécrétion épithéliale n'est pas exagérée dans les conditions du jeûne relatif. Ceci nous explique l'aspect moins fonctionnel du thymus des poissons d'aquarium, par comparaison avec celui des animaux en liberté.

L'étude des organes des poissons sans thymus (— rate, rein, pancréas) n'a pas donné de résultat qui puisse être interprété dans le sens d'un remplacement organique du thymus par un de ces organes.

EXP. LIII. — J'ai tenté une expérience directe concernant le pouvoir cytolytique du thymus chez les poissons, expérience analogue à celles faites avec l'organe des mammifères et des batraciens.

Les thymus des Juscles thymectomisés de l'expérience précédente ont été conservés une heure dans du sérum physiologique, puis triturés avec du sable, la trituration filtrée et ajoutée à une émulsion cellulaire de thymus. Après 3 heures :

	Mélange	Émulsion 1/1 eau physiologique
Lymphocytes pycnotiques	42	47
Lymphocytes normaux	55	38

Répétée sur un Chat de mer l'expérience a donné, après trois heures et demie :

	Mélange	Émulsion 1/1 eau physiologique
Lymphocytes pycnotiques	48	46
Lymphocytes normaux	40	32

L'expérience directe *in vitro* effectuée dans les mêmes conditions que pour le crapaud donne donc chez les poissons des résultats négatifs. J'en

déduis, en concordance avec les images histologiques, l'absence du pouvoir lymphocytolytique du thymus des poissons. Remarquons que, dans ce dernier organe, si l'on trouve des phagocytes à inclusions, ce sont des éléments toujours libres et les grains inclus ne présentent par la morphologie et les affinités des lymphocytes pycnotiques, mais se rapprochent de grains de pigment : on les voit même sans coloration sous forme de grains sombres dans le thymus dissocié.

L'expérience suivante montre l'absence d'une fonction accumulatrice du thymus et indique qu'il ne joue pas le rôle d'organe excréteur chez les Téléostéens, bien qu'en étant ici en relation avec l'extérieur.

Exp. LIV. — Un Juscle est injecté avec du carmin d'indigo; on ne remarque aucune agglomération d'inclusions colorées dans le thymus en général et son épithélium en particulier. Le même résultat négatif est obtenu avec une injection de carmin.

Un Chat de mer adulte est laissé dans un assez petit récipient plein d'eau à la poudre de carmin; l'animal très vivace exécute encore de forts mouvements; au bout de deux heures, son thymus est prélevé et, ainsi que des [feuillet branchiaux, fixé au formol. On ne trouve aucune trace de carmin, ni dans le thymus, ni dans ses environs; quelques grains de carmin sont collés aux feuillets branchiaux, mais n'ont pas pénétré à l'intérieur. Cette expérience est négative et — par opposition aux têtards — le Chat de mer adulte n'a pas absorbé le carmin à travers les branchies. Le même résultat négatif est obtenu avec un Juscle de 25 gr.; pourtant, ici, j'ai trouvé quelques grains de carmin dans les leucocytes des vaisseaux du rein, mais sans pouvoir dire par quel chemin ils y sont arrivés.

Exp. LV. — N'ayant pas pu, par suite de leur fragilité, effectuer la même expérience sur de tout jeunes poissons, j'ai cherché à tourner la difficulté en remplaçant les grosses particules de carmin par les molécules d'un colorant. Pour éviter en même temps la pénétration par le tube digestif, le colorant en poudre est mis sur les branchies d'un Juscle sorti de l'eau et dont le corps est maintenu par un chiffon mouillé. Le poisson reste ainsi en vie près d'un quart d'heure. On le lave ensuite soigneusement à l'eau de mer et étudié par dissociation.

La poudre de Bleu de Méthylène ne donne aucun résultat. Mais avec le Rouge Neutre on constate une coloration très apparente de granulations dans des leucocytes du sang des branchies. Le Vert de Janus, également,

donne une coloration de ces éléments. De même pour l'Éosine, parmi les colorants acides. Le résultat, au contraire, est négatif avec l'Hématoxyline et l'Orcéine.

Donc, la molécule de certaines substances en solution est capable de traverser l'épithélium branchial ; d'autres, au contraire, ne traversent pas les branchies. Je ferai remarquer qu'avec le Rouge Neutre, et lui seul, j'ai constaté une coloration des cellules à inclusions du thymus.

Ces résultats apportent un argument positif en faveur de la manière de voir de PÜTTER et indiquent le rôle des branchies dans l'absorption de substances dissoutes. Notons que le caractère chimique de ces substances joue ici un grand rôle. Les colorants d'origine organique semblent ne pas pouvoir traverser les branchies. Le Bleu de Méthylène également, à moins qu'il ne soit pas réduit à sa base incolore.

Une autre expérience prouve d'une manière indiscutable ce rôle de la nature chimique des substances, en ce qui concerne leur pénétration à travers l'épithélium branchial.

EXP. LVI. — Le ferment protéolytique actif et les alcaloïdes (ou glucosides) très toxiques du *Broussonetia papyrifera* « n'ont pas incommodé un *Maena jusculum* » durant un « séjour de six heures dans de l'eau de mer contenant 0,1 p. 100 de latex ». 1/5 de la dose de latex contenue dans cette eau de mer tuait un Juscule en trois minutes par injection sous-cutanée et 1/20 de cette dose le tuait en dix minutes (GERBER et SALKIND). Il est donc évident que la substance toxique du *Broussonetia* n'a pas pénétré à travers les branchies comme le fait la molécule de certains colorants cités plus haut. Rappelons que A. DISSARD et JOSEPH NOÉ, dans leurs expériences sur la résistance des poissons aux substances toxiques, ont conclu que le « non passage de ces dernières à travers la branchie tient à leur grand volume moléculaire, conformément à la loi que M. le Dr CHABRIÉ a signalée pour le filtre rénal ».

Etant donné que les poissons dans ces conditions font non seulement passer l'eau à travers les branchies, mais généralement l'avalent aussi, en petite quantité il est vrai, il est évident que l'épithélium branchial se comporte ici de même que l'épithélium du tube digestif proprement dit.

Par quel mécanisme se produit-elle, cette pénétration à travers les branchies, quand elle a lieu ? Est-ce un phénomène de dialyse ou un phénomène vital où l'épithélium joue un rôle actif ? Je ne voudrais pas rallumer, à propos de ce cas particulier, la querelle entre ceux qui croient à la « filtration » de la lymphe, par exemple, et ceux qui préfèrent qu'elle soit

« sécrétée ». Avec PÜTTER je ferai remarquer que deux substances déjà — il est vrai à molécules très petites — l'oxygène et l'acide carbonique, passent à l'état de solution à travers l'épithélium branchial. Il n'y a aucune raison pour que d'autres substances dissoutes ne passent pas par la même voie, si ce n'est pas par le même mécanisme.

Quelques *Maena Jusculum* et *Serranus cabrilla* ont été injectés soit avec du latex de *Ficus coronata*, soit avec celui de *Broussonetia* ou le latex de *Morus nigra*. Quelques thymus étudiés n'ont montré aucune particularité par comparaison avec le thymus de poissons normaux.

EXP. LVII. — Enfin, on a fait également l'expérience suivante : deux thymus de Juscles écrasés avec du sable dans un cc. d'eau physiologique sont injectés à un poisson de la même espèce dans le tissu graisseux sous-operculaire droit. Fixée au liquide d'Altmann la région offre une faible réduction des éléments graisseux. Les cellules jeunes sont revenues sur elles-mêmes, mais on ne voit pas de destruction complète de globules graisseux. On ne remarque pas non plus d'action protéolytique sur les cellules, dont le protoplasma est indemne. Cette expérience peut faire supposer, mais ne prouve pas d'une manière péremptoire, l'existence d'une substance lipokinasique ou lipolytique dans le thymus des poissons.

De l'expérimentation histophysiologique chez le poisson je conclus que certaines substances peuvent traverser les branchies des poissons et peuvent alors se retrouver dans le thymus. Le thymus ne peut pas être considéré comme organe d'accumulation ou d'excrétion ; son pouvoir lymphocytolytique est faible ou nul ; il ne semble jouer aucun rôle durant l'inanition relative. L'activité de son épithélium correspond, au contraire, à la période de jeunesse et à celle de la nutrition intensive du poisson. Le thymus de ces derniers serait à considérer comme organe prenant part au processus de l'assimilation, très probablement comme organe épithéliolymphoïde annexe des branchies, ces dernières étant la voie particulière de pénétration de substances nutritives dissoutes dans le milieu ambiant. Le rôle des lymphocytes peut être alors compris en comparant non seulement morphologiquement, mais aussi physiologiquement, l'épithélium branchial à celui de l'intestin, et l'élément lymphoïde du thymus à un élément lymphoïde annexe de l'intestin — tels les follicules clos ou les plaques de Peyer.

Plus compliquée est la question du rôle de l'épithélium thymique et de sa sécrétion. Nous voyons que chez les poissons il ne joue pas de rôle

appréciable pendant l'inanition — ce qui est explicable par le fait que physiologiquement les poissons ne connaissent pas celle-ci : par opposition à tous les vertébrés que nous avons passés en revue, le régime nutritif des poissons (de mer — au moins) est constant et n'est sujet à aucune périodicité : le milieu marin ne connaît pas de saisons et l'existence d'une nutrition par les substances dissoutes met les poissons en sûreté relative contre les variations que comporte la masse de plankton, les migrations des proies, etc. Notons que c'est surtout chez les poissons jeunes que l'ingestion de particules formées est négligeable.

Mais l'épithélium thymique joue-t-il un rôle normalement — comme adjuvant et à côté de la fonction lymphoïde ? Ce n'est pas un rôle de sécrétion externe, car : 1^o l'organe n'est pas externe chez les Sélaciens ; 2^o chez les Téléostéens, les images de sécrétion externe sont relativement rares ; 3^o la sécrétion se perdrait avec le courant respiratoire, qui quitte la cavité branchiale, ouverte chez les Téléostéens. Reste la supposition d'un rôle de sécrétion interne, peut-être kinasique par rapport à la digestion des substances grasses absorbées par les branchies — par analogie avec le rôle kinasique de l'épithélium thymique des vertébrés terrestres, dont la probabilité — dans d'autres conditions, il est vrai — a été mise en évidence par les expériences des §§ 29 et 58.

C. CYCLOSTOMES

§ 68. — LE THYMUS DE L'AMMOCETES

SCHAFER a donné la description de 28 ébauches thymiques chez l'Ammocetes, sans toutefois insister sur leur homologie avec l'organe des autres vertébrés. D'autres auteurs ont nié leur existence chez les Cyclostomes. (DOHRN, STOCKARD).

J'ai reçu de la Station Zoologique de Naples une série complète (excepté les stades moindres de 3 mm.) de l'Ammocetes de *Petromyzon Planerii* et des adultes de la même espèce. Après avoir cherché vainement le thymus sur les coupes en séries des adultes, j'ai redescendu la série et j'exposerai le résultat dans cet ordre.

Chez l'Ammocetes de 26 mm., il existe, en face et en haut de chaque fente branchiale fermée par une valvule spéciale, un amas lymphoïde — immédiatement sous l'épithélium, qui tapisse cette partie de la chambre

branchiale. Une étude histologique montre la similitude parfaite de la structure de cet organe avec la structure habituelle des thymus que nous avons déjà étudiés — elle se rapproche surtout de celle des Téléostéens.

L'épithélium n'est pas nettement limité du côté de l'infiltration lymphoïde ; au contraire, des prolongements étirés de ses cellules s'insinuent entre les petits éléments lymphocytaires. Ces prolongements sont en continuité avec d'autres cellules à l'intérieur de l'organe, présentant des noyaux pareils à ceux de l'épithélium lui-même. Nous avons donc une différenciation syncytiale de l'épithélium, qui se dédouble en une couche externe et des éléments internes. D'autres cellules à prolongements se voient à l'intérieur de l'organe. Sa structure lâche permet de les identifier d'une manière indiscutable comme éléments mésodermiques en continuité parfaite avec le mésenchyme général et dont les prolongements sont différenciés dans la direction connective. Ces éléments à noyaux fusiformes traversent l'organe de toute part, en contact, mais pas en continuité avec l'épithélium, et fournissent un réticulum lâche.

Dans les mailles du syncytium et du réticulum, on trouve d'assez nombreux lymphocytes. Ce sont les mêmes cellules à noyau foncé et plasma mince basophile que nous avons rencontrées dans tous les thymus et que l'on voit chez le même *Ammocœtes* dans le sang de l'aorte, du cône artériel, etc.

Telle est la structure histologique de l'organe. Etudions-la quelque peu au point de vue cytologique. Cette étude ne sera pas complète, car les pièces n'étaient fixées qu'au sublimé.

Commençons par l'épithélium. Au niveau du thymus, l'épithélium endodermique de la cavité branchiale s'amincit, n'est plus cylindrique et a plusieurs couches superposées. On y voit des mitoses : celles-ci sont dirigées dans le sens de la longueur de l'épithélium, ou dans le sens de sa largeur, non pas dans le sens de sa profondeur. Le syncytium semble être formé, non par prolifération active de l'épithélium, mais par une dissociation de ses éléments sur une épaisseur donnée.

Le bord externe, baigné par l'eau, de l'épithélium thymique, ne porte aucune différenciation — même pas de fine cuticule striée comme l'épithélium adjacent, ou les branchies. Dans l'intérieur de ses cellules on voit des grains faiblement basophiles et non métachromatiques inclus dans des mailles qui donnent à la cellule un aspect comparable à celui des cellules pareilles de l'épithélium frontière du thymus des Téléostéens (§ 65).

Toutefois, les images sont ici beaucoup plus communes. C'est ici, comme chez les jeunes poissons, des cellules à sécrétion externe.

Les lymphocytes sont disposés souvent entre les cellules épithéliales, mais on voit peu d'images d'englobement. A noter que plusieurs lymphocytes sont en amitoses, mais on n'en voit pas de pycnotiques.

La vascularisation du thymus — car c'en est un — se fait par l'artère branchiale qui passe à proximité et dont l'adventice envoie des prolongements connectifs nombreux dans l'épaisseur de l'organe. Mais celui-ci ne possède pas de vascularisation propre ; on y voit des hématies, mais aucun vaisseau à parois définies. D'ailleurs, l'organe, disposé au moins aussi favorablement que les branchies, doit pouvoir couvrir son besoin d'oxygène directement au dépens du milieu ambiant. Comme dans toute la série des vertébrés, l'organe semble être très primitif au point de vue d'organisation lymphatique. Par cela même, aucune complication n'empêche la lymphe et ses éléments de le traverser.

L'innervation de ce thymus n'a pu être étudiée, faute d'animaux vivants.

Je n'ai pas contredit jusqu'ici, en rien, la description que SCHAFER a donnée pour l'Ammocètes. Mais cet auteur y a trouvé non seulement des thymus au-dessus de chaque fente branchiale, mais également au-dessous (ce qui fait deux thymus par fente et 28 en tout). De mon côté, si je considère l'organe décrit comme thymus, c'est non seulement à cause de sa structure typique, mais également à cause des homologues que l'étude ontogénétique m'a montrées. Il existe cependant sur tout le pourtour de la cavité branchiale des amas lymphoïdes sous-épithéliaux — non délimités. On en trouve sous la fente branchiale — ou plutôt sous la valvule qui ferme son ouverture du côté de la cavité branchiale, on en trouve entre les fentes branchiales au même niveau que ces ouvertures, on en trouve également près de la thyroïde de deux côtés de celle-ci et même sur le plafond du pharynx (fig. XLVII). Mais aucune de ces agglomérations lymphoïdes banales ne forme un amas bien délimité comme le fait celui du thymus.

Nous verrons plus loin que ces agglomérations ont une origine simplement analogue à celle du thymus ; elles se perdent dans l'évolution phylogénétique — hormis peut-être celle de la thyroïde — tandis que l'amas thymique se maintient jusqu'à chez les vertébrés supérieurs.

Prenons maintenant un Ammocètes de 17 mm. de longueur. L'amas thymique est très prononcé ici, ce stade est l'optimum de son dévelop-

pement; la structure en est la même, mais les mitoses sont plus nombreuses, surtout parmi les éléments connectifs et lymphoïdes. Les autres amas existent également, mais sont moins prononcés que celui du thymus.

Un stade plus jeune, de 12 mm., nous montre le début de la lymphoïdisation thymique.

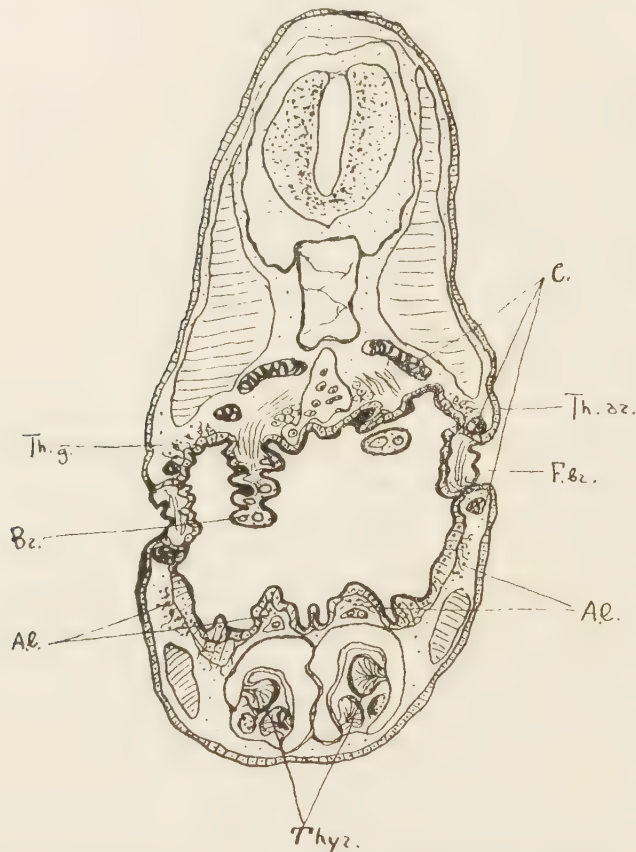


FIG. XLVII. Ammocètes de 9 mm., début de formation d'amas lymphoïdes : C. — cartilages, Th. dr. — thymus droit, Th. g. — thymus gauche, Br. — branchies, A. l. — amas lymphoïdes sous les fentes branchiales (F. br.) et au-dessus de la thyroïde (Thyr.). Obj. a₃, Oc. 4.

Nous voyons que l'épithélium de la bordure est représenté par une couche de cellules hautes et serrées; derrière sont disposées d'autres cellules épithéliales largement unies entre elles et à la couche bordante par des prolongements syncytiaux; entre elles se trouvent des cellules connectives dont les corps cellulaires étirés commencent à former un réticulum. Des lymphocytes assez nombreux se trouvent parmi les cellules mésenchymateuses et épithéliales. Ajoutons que

les autres amas lymphoïdes sont à peu près au même stade de développement.

Descendons encore un échelon de la série. L'Ammocetes de 9 mm. qui mérite le nom de *Proammocetes*, proposé par STUDNIZKA, nous montre de faibles amas lymphoïdes, et on assiste ici au début même de la pénétration du connectif, qui forme les premières cellules lymphoïdes à proximité

même de la couche épithéliale ; celle-ci commence à se dissocier pour former le syncytium futur.

Un *Ammocètes* encore plus jeune, de 5 mm., dont les feuillets branchiaux commencent seulement à se développer, nous montre à la place morphologique de l'amas thymique un enfoncement, une encoche de l'épithélium encore tout simple ici (fig. XLVIII).

Cette « encoche » épithéliale n'en est pas une : sur un *Ammocètes* de 4 mm. nous la retrouvons en face et en haut de la fente branchiale, mais elle se poursuit également entre les fentes : c'est une *gouttière* plus ou moins accentuée. Ses cellules comprennent des éléments vibratiles et sa disposition générale

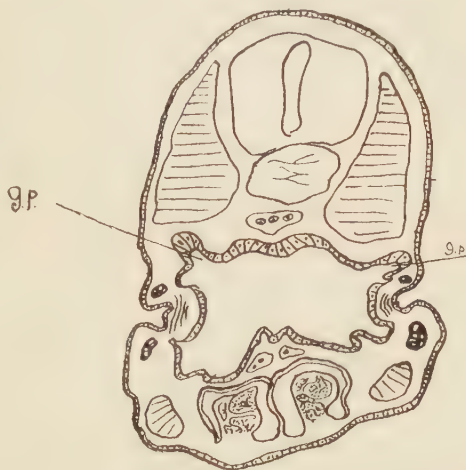


FIG. XLVIII. *Ammocètes* de 5 mm. : g. p. — gouttière parapharyngienne, formant une encoche épithéliale. Obj. A. Oc. 2.

est représentée sur le schéma de la figure XLIX. Nous voyons que cette gouttière se prolonge sur toute la longueur du pharynx jusqu'à l'estomac, de deux côtés de la voûte pharyngienne. Elle descend devant la première fente branchiale pour s'unir à deux autres gouttières, qui longent de deux côtés la thyroïde (fig. L).

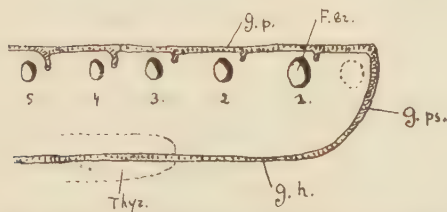


FIG. XLIX. Schéma indiquant le parcours des gouttières ciliées d'un côté du corps du *Proammonocetes*: g. p. — gouttière parapharyngienne, au-dessus des fentes branchiales (F. br.), qui s'unir à la gouttière pseudo branchiale (g. ps.), continuée, à son tour, par la gouttière hypobranchiale (g. h.). Thyr. — thyroïde.

Ces formations ont été déjà étudiées. A. SCHNEIDER les a vues le premier et DOHRN a voulu tirer parti des deux branches descendantes de ces gouttières comme d'une preuve de la naissance branchiale de la thyroïde (« Pseudobranchialrinne »). Mais il

ne dit rien sur la signification des deux gouttières supérieures et de leurs tronçons qui descendent au-dessus et en avant de chaque fente branchiale ; il les appelle simplement gouttières épipharyngiennes. Nous verrons pourtant plus bas, en étudiant l'*Amphioxus*, que ces deux

gouttières ne sont nullement homologues à la gouttière dorsale médiane qu'on appelle « épipharyngienne » chez les Procordés. Je donne donc à ces deux gouttières du palais du pharynx un nom spécial qui évitera la confusion : je les nomme *gouttières parapharyngiennes*.

Ce sont elles qui représentent l'homologue morphologique et l'origine du thymus de l'Ammocètes. En effet, la gouttière vibratile est dis-

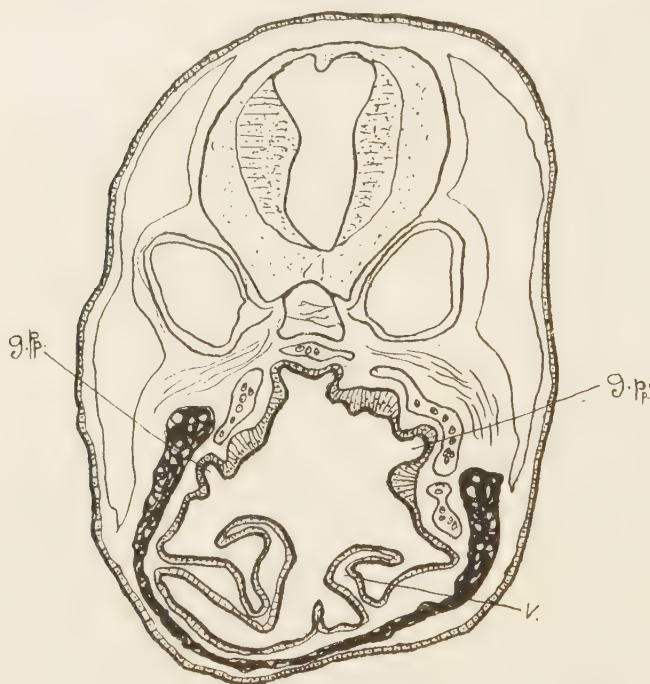


FIG. I. Ammocètes de 6 mm. : G. P. p. — Point d'union des gouttières parapharyngiennes avec les g. pseudo-branchiales au niveau du velum — V. Obj. A, Oc. 4.

posée dans le coin interne formé par la paroi du corps — qui est percée par les fentes branchiales — et la branchie. Celle-ci, comme on le voit bien ensuivant son développement — provient d'un allongement d'une partie du plafond pharyngien, partie comprise entre le milieu de celui-ci et la gouttière parapharyngienne de chaque côté. Cette gouttière occupe donc exactement la place qu'occu-

pera le thymus de l'Ammocètes et non seulement celui-ci, mais les thymus de tous les poissons. (V. les schémas de la fig. LV.)

On peut suivre la transformation de la gouttière parapharyngienne en thymus chez l'Ammocètes : celles parmi ses cellules qui portent des cils les perdent ; la gouttière elle-même s'étire, s'aplatit et finit par se mettre au niveau général de l'épithélium voisin ; cet aplatissement semble être le résultat de la formation d'éléments connectifs sous-épithéliaux. Ces éléments s'agglomèrent principalement dans les tronçons de la gouttière qui se trouvent au-dessus des fentes branchiales, prolifèrent et ne tardent pas à former les amas lymphoïdes caractéristiques des thymus de l'Ammocètes.

C'est ainsi qu'une formation primitivement continue et non métamérisée — la gouttière parapharyngienne — devient un organe que l'on considèrerait jusqu'ici comme essentiellement branchiomère.

Les amas lymphoïdes que l'on trouve disséminés un peu partout sous l'épithélium branchial, hormis peut-être celui qui provient d'une transformation des gouttières qui longent la thyroïde — n'ont qu'un caractère banal de tissu lymphoïde pharyngien, comme on en trouve toujours chez les Ichtyopsidés (DRZEWINA).

Il me reste à montrer la provenance de nos deux gouttières ; je le ferai plus bas en étudiant le « vertébroïde » le plus inférieur — l'Amphioxus.

§ 69. — LA RÉGRESSION THYMIQUE CHEZ LA LAMPROIE.

J'ai déjà dit que chez la Lamproie jeune on ne trouve pas de tissu thymique ; de même chez l'Ammocoetes de grande taille on ne trouve plus aucune trace de l'organe, si bien développé chez le petit. Sa place morphologique est occupée par du tissu graisseux, et l'épithélium externe au-dessus des fentes branchiales ne se distingue plus en rien de l'épithélium des environs



FIG. LI. Ammocetes de 40 mm. — Partie du corps qui correspond à la place (th.) du thymus. Obj. C, Oc. 2.

(fig. LI.) Au-dessus du cartilage supérieur de la valvule, à la place où l'on voyait chez le jeune Ammocetes l'amas lymphoïde, on ne trouve plus qu'un tissu conjonctif banal dont les éléments sont infiltrés de

graisse et qui n'est presque pas vascularisé : c'est une véritable substitution graisseuse et on voit qu'en bas de l'échelle des vertébrés la régression thymique est beaucoup plus accentuée que chez les vertébrés supérieurs : la disparition totale de l'organe à laquelle on assiste chez la Lamproie est un fait que nous observons pour la première fois, si on exclut les quelques constations négatives faites sur les Téléostéens.

Chez l'Ammocoetes de 35 mm. on surprend le processus de régression thymique. La population lymphocytaire est devenue beaucoup plus rare, l'épithélium également — au moins sa partie interne et syncytiale est presque disparue. Au contraire, le tissu connectif est largement représenté, bien que ses éléments ne soient pas serrés, mais partiellement infiltrés de graisse.

Est-ce que la disparition de l'épithélium est un résultat de sa fonction holocrine ? Je ne saurais le décider, faute de matériel cytologiquement fixé. En tout cas, ce que l'on peut dire, c'est que les lymphocytes ne subissent pas de pycnose, mais quittent simplement l'organe.

On voit que la régression thymique chez *Petromyzon* présente des ressemblances avec celle que l'on observe chez les poissons, mais ici l'animal adulte est complètement privée de tissu thymique, et ceci dès le moment où l'état larvaire cesse. Il ne faut pas oublier, il est vrai, que la Lamproie est un être quelque peu parasitique et surtout sujet à des migrations qui changent complètement les conditions biologiques de l'existence de ce cyclostome.

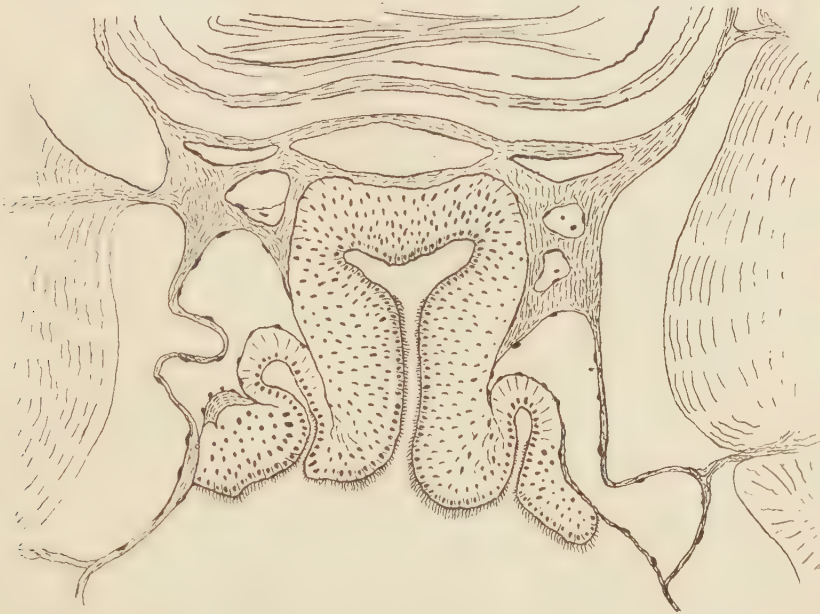
L'AMPHIOXUS ET LES HOMOLOGIES THYMIQUES — MORPHOLOGIQUES ET FONCTIONNELLES. — DANS LA SÉRIE DES VERTÉBRÉS

§ 70. — LES GOUTTIÈRES PARAPHARYNGIENNES DE L'AMPHIOXUS

C'est à VAN WIEHE et à WILLEY que nous devons les deux hypothèses — contradictoires — sur l'homologue du thymus chez l'amphioxus.

Une hypothèse, celle de VAN WIEHE, considère comme telles les néphridies. Elle est évidemment à rejeter ; ni l'emplacement de celles-ci (dans le cœlome !), ni leur origine mésenchymatique ne correspond à rien de ce que nous savons du développement ontogénique du thymus. L'autre hypothèse, celle de WILLEY, considère comme homologue du thymus les languettes branchiales, ces divisions qui, chez la larve d'amphioxus commencent à partager en deux les fentes branchiales primi-

tives et forment chez l'adulte l'analogue des septa. Cette hypothèse est également inacceptable, malgré l'observation de DOHRN qui a vu l'ébauche thymique des Sélaciens faire saillie dans la lumière de la fente branchiale ; cet aspect est une affaire de direction des coupes et l'ébauche thymique en réalité pousse dans une direction opposée à celle de la fente branchiale dans toute la série des vertébrés ; en plus, cette hypothèse est en contradiction avec ce que nous avons vu du développement du thymus chez



LII. Coupe d'ensemble transversale et un peu oblique du plafond du pharynx d'un *Amphioxus* de 15 mm.
Obj. C. Oc. 2.

l'Ammocètes et même les Téléostéens. Le fait d'avoir pour origine une cloison supplémentaire ne nous explique, d'ailleurs, en rien, ni le mode de développement ni les destinées ultérieures du thymus.

L'origine véritable est tout autre. Etudions, sur une coupe transversale, la partie supérieure du pharynx d'un *Amphioxus* de 15 mm. Nous verrons trois gouttières : une médiane qui porte le nom de gouttière épipharyngienne ou hyperpharyngienne, et deux gouttières latérales — sans nom jusqu'ici et que j'appellerai par homologie avec le proammonocètes — gouttières parapharyngiennes. Les figures LII, LIII, LIV donnent plusieurs images de ces gouttières. Elles sont continues, se présentant aussi bien au-dessus des fentes branchiales que des septa ou des

languettes. Elles sont néanmoins un peu plus larges en face des fentes, ce qui s'explique probablement par des raisons mécaniques, mais jouera, comme nous l'avons vu chez l'Ammocètes, un rôle dans le développement phylogénétique de l'organe. La position de ces gouttières est en effet absolument homologue à celle de l'organe correspondant de l'Ammocètes ; de plus, elle est homologue à la position du thymus chez tous les poissons. L'ensemble des schémas (fig. LV) nous montre que, ainsi que le thymus, la gouttière parapharyngienne trouve sa place entre la face interne de la paroi du pharynx (corps) et le milieu de celui-ci. On sait que la paroi du pharynx de l'amphioxus, qu'on appelle couramment branchie, n'en est pas une en réalité ; ou plutôt — c'est une branchie seulement au point de vue physiologique — morphologiquement, c'est la paroi du corps même : la paroi externe de la cavité péribranchiale n'est qu'un revêtement ectodermique supplémentaire (DELAGE).

Dans ces conditions, si l'on voulait « inventer » une meilleure place — au point de vue de l'homologie — pour l'organe-ancêtre du thymus, on ne saurait pas le faire. Les homologies de l'emplacement sont parfaites entre les gouttières parapharyngiennes de l'Amphioxus et de l'Ammocètes d'un côté et le thymus de tous les vertébrés de l'autre.

Remarquons que LANGERHANS ne dessine chez l'Amphioxus qu'une seule « hyperbranchialrinne », car c'est par une erreur typographique que son dessin 25 est marqué comme représentant la « hyperbranchialrinne » — il s'agit de la « hypobranchialrinne ».

VAN WIEHE dessine ces gouttières, mais les nomme « rechte und linke Hauptrinne » ou encore « Wimperband der Epibranchialrinne », en les confondant avec cette dernière.

Voyons maintenant d'un peu plus près la structure histologique de ces gouttières. Chacune est formée par une invagination longitudinale de l'épithélium du plafond du pharynx et est disposée de chaque côté de la gouttière épipharyngienne médiane. Les petites cellules allongées, à noyau minuscule, de l'épithélium pharyngien, s'agrandissent notablement au fond de nos gouttières. Leur noyau, également, est plus gros, à tel point qu'on en reconnaît la structure chromatique, chose en général rare chez l'Amphioxus. Ces cellules du fond ne sont pas vibratiles, elles ne portent aucune différenciation de leur bord externe. Au contraire les cellules du col de la gouttière sont fortement ciliées et ces cils deviennent très grands sur la proéminence que forme la limite entre chaque gouttière parapharyngienne (latérale) et la gouttière épipharyngienne (centrale).

C'est cette proéminence qui sera le point de départ des branchies vraies comme on le voit chez l'*Ammocetes* (fig. XLVII). Ces cellules à longs cils forment une limite histologique entre les trois gouttières du plafond du pharynx, qui présentent la ressemblance suivante : dans toutes les trois on trouve au fond un amas de sécrétion — plus abondant dans la centrale,

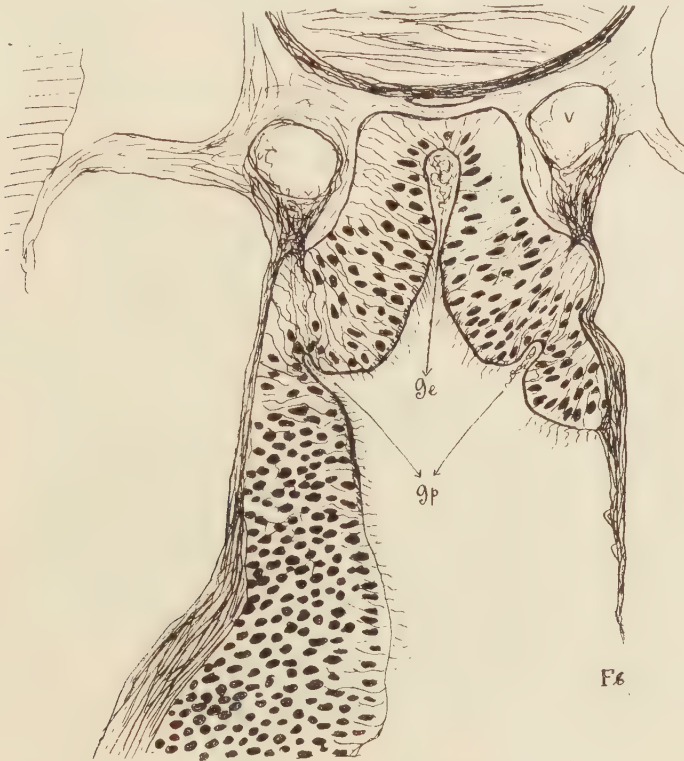


FIG. LIII. Plafond du pharynx d'un *Amphioxus* de 12 mm. : ge. — gouttière épibranchiale ; g p. — les deux gouttières parapharyngiennes ; fb. — fente branchiale ; V. — vaisseau dorsal. Apochr. 2 mm. Oc. comp. 6.

mais également présent dans les deux gouttières parapharyngiennes.

Un caractère intéressant de ces dernières est la relation intime de leur épithélium avec le tissu connectif : on voit distinctement que la couche connective sous-jacente à l'épithélium, ainsi que celle qui entoure les deux vaisseaux dorsaux, pénètrent par leurs fibres jusque entre les cellules épithéliales du fond de la gouttière. Cette relation intime avec le connectif, que l'on ne voit pas dans la gouttière médiane, sera une des caractéristiques de l'organe futur.

Ainsi donc — la position morphologique, les faits observés sur l'*Am-*

Amphioxus, la structure histologique, les relations avec d'autres tissus — même le voisinage avec les néphridies qui persistera sous forme de voisinage du thymus avec le rein céphalique des poissons et des têtards — toute cette série de faits milite en faveur de l'identité morphologique de la gouttière parapharyngienne double de l'Amphioxus (= de l'Amphioxus) et du thymus pair de vertébrés. Ainsi s'établit l'origine commune



FIG. LIV. Côté gauche du plafond du pharynx (ph.) d'un Amphioxus de 18 mm. : g, p. et g. e. — comme dans Fig. LIII. N. — néphridie (organe de Weiss-Boveri).

de deux organes à sécrétion interne des vertébrés supérieurs — provenant d'organes à sécrétion externe des provertébrés : la thyroïde — de la gouttière hypopharyngienne (endostyle), le thymus — des gouttières parapharyngiennes.

§ 71. — LES HOMOLOGIES THYMIQUES

L'étude de l'Amphioxus nous permet de concevoir la possibilité d'établir les homologues *morphologiques* du thymus dans la série des vertébrés et, par suite — de connaître la phylogénèse de l'organe.

Provenant des gouttières parapharyngiennes de l'Amphioxus — ou du provertébré correspondant — l'organe est, au début de son évolution, pair et continu, n'étant qu'une différenciation locale de l'endoderme digestif. Sous la même forme, nous le trouvons chez le Proammocètes, où il se fragmente avec la diminution et la fixité du nombre des fentes branchiales. Il devient un organe annexe de ces fentes et compte parmi les districts de l'épithélium pharyngien qui subissent une lymphoïdisation.

Chez les poissons — tantôt conservant des relations avec l'extérieur, mais perdant sa branchiomérie acquise (Téléostéens), tantôt s'isolant dans l'épaisseur des tissus, mais conservant sa fragmentation en tronçons qui correspondent aux fentes branchiales (Sélaciens) — l'organe constitue un annexe lymphoïde des branchies.

Il persiste comme tel chez le têtard, mais il n'y a plus qu'un nombre limité de tronçons de l'épithélium épibranchial qui sert à constituer l'organe, toujours pair mais déjà latéral. Chez les Batraciens adultes, l'organe s'éloigne du tube digestif pour se rapprocher de la superficie du corps (fig. LV).

Ce mouvement est encore plus accentué chez les Sauropsidés où l'organe devient de plus en plus latéral et éloigné du tube digestif, toujours conservant le caractère qui le distingue — lymphoïdisation d'une ébauche endodermique par suite de prolifération connective.

Enfin chez les Mammifères, la position latérale par rapport au tube digestif se transforme en position ventrale, qui est même acquise dans les stades précoces du développement embryonnaire.

Dans toute la série, le thymus est au point lymphatique un simple sinus, mais il est de plus en plus fourni en vaisseaux sanguins et en arborisations nerveuses.

Ainsi s'établit l'homologie organique entre le « ris » du veau et les « gouttières parapharyngiennes » de l'Amphioxus.

Partout nous avons vu que le caractère essentiel du thymus est sa dualité — la présence d'un réticulum connectif entremêlé à un syncytium épithélial. C'est au second qu'appartiennent les cellules sécrétantes, les corps d'Hassal, les plasmods, les cystes, les différenciations ciliées ou muqueuses. C'est au premier que sont dus les lymphocytes, les phagocytes à inclusions multiples, les granulocytes histiogènes, les pseudomyoïdes globuleux.

Je crois devoir aussi indiquer les homologues *physiologiques*, telles que je les conçois, sans me cacher tout ce qu'il y a encore ici d'hypothétique.

Chez l'Amphioxus la gouttière parapharyngienne est un organe à sécrétion externe, probablement digestive, pareil en ceci à l'endostyle.

Chez le Proammocètes, la sécrétion externe persiste dans les gouttières partiellement ciliées, disposées dans une cavité branchiale à volonté fermée et à courant aqueux renversable, réglé par des valvules. Cette

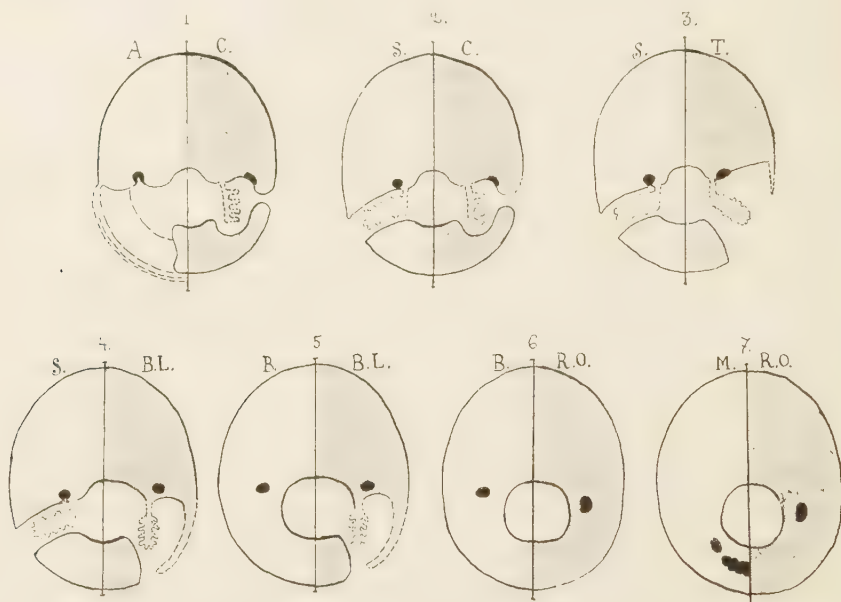


FIG. LV. Schéma des homologues morphologiques du thymus (coupes transversales théoriques au niveau du thymus).

1. Comparaison entre Amphioxus (A) et Cyclostome (C).
2. — — Sélacien (S) et Clysostome (C).
3. — — Sélacien (S) et Téléostéen (T).
4. — — Sélacien (S) et Larve de Batracien (B. L.).
5. — — Batracien adulte (B) et Larve de Batracien (B. L.).
6. — — Batracien adulte (B) et Sauropsidés (R. O.).
7. — — Mammifère (M) et Sauropsidés (R. O.).

Les branches — en pointillé, les excroissances de la paroi du corps — en traits interrompus. La paroi vraie du corps de l'Amphioxus (« branchie ») est indiquée par —. —. —.

sécrétion s'affaiblit chez l'Ammocètes, où l'organe jusqu'ici purement épithélial devient lymphoïde et commence à jouer son rôle d'annexe des branchies absorbantes.

La sécrétion externe n'existe plus qu'en qualité de témoin chez les Téléostéens et est nulle par suite des dispositions anatomiques de l'organe chez les Sélaciens. Au contraire, le rôle d'annexe lymphoïde des branchies — dans leur fonction d'organes d'assimilation nutritive — est ici pleinement joué par le thymus. Non seulement sa population lym-

phocytaire prend part à cette fonction qui la caractérise, mais aussi une sécrétion épithéliale interne et kinasique se manifeste dans les conditions d'assimilation de substances dissoutes dans le milieu ambiant.

Cette fonction thymique semble persister chez les Têtards, mais chez les Batraciens adultes un renversement s'opère dans les conditions du fonctionnement de l'organe. Chez les vertébrés terrestres — plus d'assimilation branchiale. Et la fonction thymique, unique jusqu'ici, se dédouble en deux fonctions antagonistes : celle des lymphocytes et celle de l'épithélium thymique. La fonction lymphocytogène fait du thymus un des tissus leucopoïétiques de l'organisme, et cette fonction est exaltée pendant les périodes d'assimilation active. La fonction épithéliale joue un rôle tout autre — elle n'entre en jeu que pendant l'inanition.

En quoi est homologue l'état d'inanition à celui dans lequel se trouve normalement le vertébré aquatique ? Précisément en ceci que l'utilisation des réserves constitue une assimilation dans un *milieu interne* nutritif, comparable au *milieu externe* nutritif des êtres aquatiques. Ici, les éléments qui au temps ancestral étaient introduits et hydrolysés par les branchies avec l'aide kinasique de l'épithélium thymique, sont représentés par les réserves graisseuses de l'organisme qu'il s'agit de dédoubler et d'assimiler.

Ainsi conçoit-on le réveil de l'activité épithéliale du thymus durant les périodes d'inanition, état qui domine la biologie de la plupart des vertébrés terrestres. En même temps se manifeste l'influence cytolytique de la sécrétion thymique, influence rendue nécessaire par les conditions de multiplication des lymphocytes durant l'inanition et peut-être par leur rôle d'agent de synthèse...

Il me reste à comparer les traits saillants de la régression de l'organe. Les gouttières persistent toute la vie chez l'Amphioxus, mais chez la Lamproie adulte l'organe perd sa population lymphoïde nouvellement acquise et est remplacé par du tissu scléreux et graisseux ; cette disparition peut être envisagée comme étant en relation avec le changement des conditions de nutrition qui distingue la larve du Pétromyzon de l'adulte.

La même régression s'observe sous une forme plus atténuée chez les poissons. Hors le changement dans le mode nutrition, un facteur qui peut l'influencer est l'affaiblissement considérable de l'activité du métabolisme nutritif chez l'adulte par comparaison avec le jeune.

C'est la même différence d'intensité entre le métabolisme de l'orga-

nisme juvénile et celui de l'animal parfait — différence dont le début coïncide généralement avec le moment de la maturité sexuelle — qui domine la régression thymique chez les vertébrés supérieurs. Mais ici l'organe ne disparaît jamais complètement et sa régression emprunte deux facies — lymphoïdique et délymphoïdisé — en relation avec les conditions générales de l'existence de l'animal.

Tous ces faits et considérations peuvent servir à l'établissement d'une « théorie du thymus » : si les faits matériels exactement établis sont à la base de toute connaissance, l'essai de leur groupement synthétique et satisfaisant l'esprit forme la superstructure idéologique, plus subjective mais non moins nécessaire. Puisse la critique des données et conceptions exposées ici jeter plus de lumière sur les problèmes que soulève l'étude du thymus, prise comme un des chapitres de la Biologie Générale.

Paris. Juin 1914.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

1896. ABELOUS ET BILLARD. Sur les fonctions du thymus. (*C. R. Soc. Biol.*)
 1877. AFANASSIEW. Ueber die konzentrischen Körper d. Thymus (*Arch. f. mikr Anat.*)
 1910. AGGAZZOTTI Ricerche ultramicroscopiche sui globuli rossi di splerpes fuscus. (*Zeitschr. f. allg. Phys.*)
 1912. AIMÉ (P.). Note sur le thymus des Chéloniens. (*C. R. Soc. B.*)
 1912. — Sur l'évolution périodique du th. des Chéloniens. (*Ib.*)
 1911. ALAGNA. Sulla presenza di formazione mitochondriale negli elementi costitutivi delle Tonsille. (*Arch. f. Zellforsch.*)
 1909. ANIKIEW (A.). Zur Frage über die Entwicklung der Vena anonima sinistra. (*Anat. Anz.*)
 1909. ANONIM. Sur le développement des fentes branchiales et des canalicules de Weiss-Boveri chez l'Amphioxus. (*Anat. Anz.*)
 1892. ANTIPA (G.). Über die Beziehungen d. Thymus zu den sogenannten Kiemen-spaltenorganen bei Selachiern. (*Anat. Anz.*)
 1909. AUBERTIN (A.) et BORDET (E.). Action des Rayons X sur le Thymus (*C. R. Soc. Biol.*)
 1912. BARBAROSSA. Note istologica sull' origine dei corp. di Hassal. (*Pédiatria*).
 1906. BASCH (K.). Beiträge z. Physiologie u. Pathologie d. Thymus (*Jahrbuch f. Kinderheilkunde*).
 1908. — Zur Thymusextirpation beim jungen Hunde. (*Monatschr. f. Kinderheilkunde*).
 1391. BAUM (H.). Die Thymusdrüse des Hundes. (*Deutsche Zeitschr. f. Tiermedizin*).
 1894. BEARD (J.). The develop. and probable function of the thymus. (*Anat. Anz.*)

1899. — Fonctions of the Thymus. (*Lancet.*)
1900. — The source of the leucocytes and the true function of the thymus. (*Ib.*)
1900. — A thymus element of the spiracle of Raja. (*Ib.*)
1902. — The origin and histogenesis of the Th. in Raja batis. (*Zool. Jahrb. Abt. f. Anat.*)
1893. BEMMELEN (Van.) Ueb. die Entwicklung d. Kiementaschen u. Aortenbogen, b. den Seeschildkröten. (*An. Anz.*)
1906. BELL. The develop. of the Thymus (*Amer. Journ. of Anat.*)
1912. BERG (A.) et SALKIND (I.) Action physiologique du suc de concombre d'Ane. (*Ecballium Elaterium.*) (*C. R. Soc. B.*)
1883. BORN. Ueb. die Derivate d. embryonalen Schlundbogen u. Schlundspalten bei Säugetieren. (*Arch. f. mikr. Anat.*)
1899. BOLAU (H.). Gl. Thyroidea u. gl. Thymus der Amphibien. (*Zool. Jahrb. Abt. Anat.*)
1890. BOULENGER (G. A.). Catalogue of Reptiles and Batrachians of Barbary. (*Trans. Zool. Soc. Lond.*)
1899. BOVERO (A.). Sui nervi della ghiandola timo. (*Giornale R. Acad. med. Torino.*)
1891. BRAUNSCHWEIG (V.). Experimentelle Untersuch. üb. d. Verhalten d. Thymus bei d. Regeneration d. Blutkörperchen. (*Diss. Dorpat.*)
1907. BRIDRÉ et PIEFFRE. Infiltration du th. par des substances minérales chez le Veau. (*Bull. Soc. centr. méd. vétér. Paris.*)
1907. BRYCE (J. H.). Note of the develop. of thymusgland in *Lepidosiren paradoxa*. (*Journ. of Anat. and Phys.*)
1890. CAPOBIANCO. Della natura dei corpuscoli di Hassal. (*Boll. della Soc. di Nat. in Napoli.*)
1892. — Contribution à la morphologie du thymus. (*Arch. Ital. de Biol.*)
1893. — Di un reperto rarissimo o della presenza di fibre muscolari striate nella ghiandola tiroide. (*Riforma medica.*)
1913. CAULLERY (M.). Les problèmes de la sexualité. (*Paris.*)
1910. CAUWENBERGHE (Van). Etude sur les cellules géantes du placenta de la taupe. (*Arch. de Biol.*)
1906. CIACCIO. Ricerche istol. e cytol. sul timo degli uccelli. (*Anat. Anz.*)
1909. — Contributo alla conoscenza dei lipoidi cellulari. (*Ibid.*)
1908. CHEVAL. Recherches sur les lymphocytes du thymus. (*Bibliogr. Anat.*)
1896. COLLINGE et VINCENT. On the so-called suprarenal bodies in *Cyclostoma*. (*Anat. Anz.*)
1912. CREMIEU (R.). Etude des effets produits sur le thymus par les rayons X. (*Thèse Lyon.*)
1889. CUENOT. Etudes sur le sang et les gl. lymph. dans la série animale. (*Arch. de Zool. exp.*)
1905. DALOUS et LASERRE. Sur le processus histologique des radioépithélites. (*Annales de Derm. et Syphil.*)
1908. DANTSCHAKOFF (W.). Untersuch. üb. die Entwick. v. Blut- u. Bindegewebe bei Vögeln. (*Arch. f. mikr. Anat.*)
1910. — Ueb. die Entwick. d. embryon. Blutbildung bei Reptilien (*An. Anz. Ergheft.*)

1895. DEMOOR. Recherches s. la structure du tissu réticulé. (*Arch. de Biol.*)
1886. DE MEURON. Développ. du thymus et de la gl. thyroïde. (*Arch. d. Sc. phys. et nat.*)
1912. DIAKONOW. Epithélium, tissu lymphoïde, cancer. (*Jour. Anat. Phys.*)
1904. DISTEFANO (S.). Sulle alterazione cadaveriche degli elementi del timo. (*Riforma medica.*)
1894. DISSARD. (A.) et NOÉ (J.). Résistance des poissons aux substances toxiques. (*C. R. Soc. B.*)
- 1885-1886. DOHRN (A.). Studien z. Urgeschichte des Wirbeltierkörpers. (*Mitt. aus d. Zool. Stat. zu Neapel.*)
1901. DOUMERGUE. (F.). Essai sur la faune erpétologique de l'Oranie. (*Oran.*)
1904. DRÜNER (L.). Studien z. Anatomie d. Zungenbein-, Kiemenbogen- u. Kehlkopfmusculatur der Urodelen. (*Zool. Jahrb. Abt. f. Anat.*)
1908. DUSTIN (A.-P.). L'origine et la signification des cellules myoïdes et épithéloïdes du thymus. (*Bull. Soc. R. des Sc. med. et nat., Brux.*)
1909. — Contrib. à l'étude du thymus des reptiles. (*Arch. Zool. exp.*)
1909. — Contrib. à l'étude du th. des reptiles. (*C. R. Assoc. d. Anat.*)
1911. — Les greffes thymiques. (*C. R. Assoc. d. Anat.*)
1911. — La potentialité des élém. thymiques étudi. par la méth. des greffes. (*Bull. Soc. R. d. Sc. med. et nat. Brux.*)
1911. — Le th. de l'Axolotl. (*Arch. de Biol.*)
1912. — Les variations saisonnières du th. de la grenouille. (*Bull. Soc. R. d. Sc. med. et nat. Brux.*)
1913. — Et BAILLEZ. Rech. sur les cultures de th. « in vitro ». (*Ib.*)
1913. — Recherches d'Histol. norm. et expér. sur le th. des Amphib. anoures. (*Arch. de Biol.*)
1877. EHRLICH. Beiträge z. Kenntniss der Anilinfärbungen. (*Arch. f. mikr. Anat.*)
1910. — Die physiologische Degeneration d. Epithelzellen, etc. (*Arch. f. Zellforschung.*)
1891. ELLENBERGER u. BAUM. Systematische u. topographische. Anatomie d. Hundes. (*Leipzig.*)
1906. ERDHEIM. Zur Anatomie d. Kiemenderivate bei Ratte, Kaninchen u. Igel. (*Anat. Anz.*)
1896. ERNST. Studien über die normale Verhornung. (*Arch. f. mikr. Anat.*)
1905. FISCHL (K.). Experimentelle Beiträge z. Frage der Bedeutung d. Thymusextirpation bei jungen Tieren. (*Zeitschr. f. exp. Path. u. Therapie.*)
1885. FISCHELIS. Beiträge z. Kenntniss d. Entwicklungsgeschichte d. Thyreoidea u. gland. Thymus. (*Arch. f. mikr. Anat.*)
1858. FRIEDLEBEN. Die Physiologie d. Thymus in Gesundheit u. Krankheit. (*Frankfurt a. M.*)
1910. FRIETSCH. Die Entwicklung d. Thymus bei Selachiern. (*Jen. Zeitschr. f. Naturwiss. et Zool. Anz.*)
1885. FROBIEP. Ueber Anlagen von Sinnesorganen. (*Arch. f. Anat. u. Phys. Anat. Abt.*)
1908. GAMBURZEFF. Die histogenese d. Thymus. (*Thèse, Moscou.*)

1897. GAUTIER (A.). Leçons de chimie biologique (*Paris.*)
1908. GELLIN. Die Thymus nach Extirpation bzw. Röntgenbestrahlung d. Geschlechtsdrüsen. (*Zeitschr. f. exp. Path. u. Therapie.*)
1913. GERBER (C.) et SALKIND (J.). Action physiologique des latex I - II - III - IV - V. (*C. R. Soc. Biol.*)
1894. GLUCK. Thymus persistens. (*Berl. klin. Woch.*)
1901. GHKA. Etude sur le thymus. (*Thèse, Paris.*)
1905. GLAS (E.). Zur Frage der Sarkolyse (*Anat. Anz.*)
1896. GONTCHAROUKOFF. Sur l'histogénèse des Corps concentriques (de Hassal) (*Arch. russes de Path.*)
1894. GOURRET (P.) Les pêcheries et les poissons de la Méditerranée. Provence. (*Corbeil.*)
1905. GREIL (A.) Ueber die Anlage d. Lungen sowie d. ultimobranchialen Körper. (*Anat. Heft.*)
1906. — Ueb. die Entstehung d. Kiemendarmderivate bei Ceratodus. (*Verh. d. anat. Ges., Rostock.*)
1900. GROSCHUFF (R.). Ueb. das Vorkommen eines Thymussegmentes der 4^{en} Kiementasche beim Menschen. (*Anat. Anz.*)
1857. GÜNSBOURG. Ueber die geschichteten Körper d. Thymus (*Zeitschr. f. klin. Med., Breslau.*)
1905. GOODALL (A.). The postnatal changes in the thymus of guineapigs and the effects of castration on thymus structure. (*Journ. of Phys.*)
1909. GRAF und LANDSTEINER. Versuche über die Giftigkeit des Blutserums. *Centralbl. f. Gynäk.*)
1911. HALLION et MOREL. L'innervation vasomotrice du thymus. (*C. R. Soc. B.*)
1895. HAMMAR (J. A.). Zur Kenntniss d. Fettgewebes. (*Arch. f. mikr. Anat.*)
1902. — Studien üb. die Entwicklung d. Vorderdarmes u. einiger angrenzender Organe. (*Arch. f. mikr. Anat.*)
1905. — Ueb. Thymusgewicht u. Thymuspersistenz. (*Verh. d. anat. Ges. in Gent.*)
1905. — Ist die Th. beim Frosch ein Lebenswichtigesorgan? (*Pflügers Archiv.*)
1905. — Z. Histogenese u. Involution d. Thymusdrüse. (*An. Anz.*)
1907. — Ueb. die Natur d. kleinen Thymuszellen. (*Arch. f. Anat. u. Phys. Anat. Abt.*)
1908. — Zur Kenntniss d. Teleostierthymus. (*Arch. f. mikr. An.*)
1909. — 50 Jahre Thymusforschung. (*An. Hesse.*)
- Die Thymus litteratur. (*Annuel, in Zentralbl. f. exp. Medizin.*)
1911. — Ueb. d. gegenwärtigen Stand d. Morph. u. phys. d. Thymusdrüse. (*Wiener med. Woch.*)
1911. — Zur Kenntniss d. Elasmobranchier Thymus. (*Zool. Jahrb. Abt. f. Anat.*)
1913. — Et ANKARSVÄRD (G.) Zur Kenntniss der Ganoiden thymus (*Id.*)
1912. HART (K.) Thymus studien. I. (*Virch. Arch.*)
1832. HAUGSTED. Thymi in homine ac per seriam anim. descr. (*Hafniae.*)
1901. HENDERSSON (J.). On the relation ship of the Th. to the sexual organs. (*Journ. of Physiology.*)

1903. HERTWIG. Ueber Korellation von Zell u. Kerngrößen, etc. (*Biol. Zentralblatt.*)
1883. HIS (W.). Du développ. du thymus. (*Arch. Sc. phys. et nat. Genève.*)
1886. — Ueb. d. Sinus praecervicalis u. die Thymusanlage u. Nachtrag. (*Arch. f. Anat. u. Phys.*)
1889. — Schlundspalten u. Thymusanlage. (*Arch. f. Anat. u. Entw.*)
1912. HOLMSTRÖM (R.). Ueb. das Vorkommen v. Fett u. fettähnlichen Substanzen im Thymusparenchym. (*Arch. f. mikr. Anat.*)
1896. JACOBY (M.). Ueb. die Entwick. der Nebendrüsen d. Schilddrüse. (*Anat. Anz.*)
1898. JOHNSTONE (J.). The thymus in the Marsupials. (*Journ. Linn. Soc., Zool.*)
1913. JOLLY (J.). Sur les organes lympho-épithéliaux. (*C. R. Soc. B.*)
1913. — Modifications de la bourse de Fabricius à la suite de l'irradiation par les rayons X. (*Ibid.*)
1911. — et LEVIN (S.). Sur les modific. de poids des org. lymphoïdes à la suite du jeûne. (*Ib.*)
1911. — — Sur les modific. histol. du thymus à la suite du jeûne. (*Ib.*)
1912. — — Evolution des corps de Hassal d. la th. de l'animal jeûneur. (*Ib.*)
1912. — — Sur les modific. histolog. de la rate à la suite du jeûne. (*Ibid.*)
1901. JONES (W.). Ueber das Enzym d. Thymusdrüse. (*Zeitschr. f. phys. Chemie.*)
1903. — On the enzyme of the Thymus. (*Amer. Journ. of Physiol.*)
1909. JONSON (A.). Studien über Thymusinvolution. (*Arch. f. mikr. Anat.*)
1901. JOURDAN (Et.). De la valeur du mot endothélium en anatomie. (*Annales de la Fac. des Sc. de Marseille.*)
1912. JURICH (A.). Ueb. die Morph. d. Zungenwurzel. (*Anat. Hesse.*)
1908. KASARINOW (E.). Anatomie d. Gl. Thymus. (*Thèse, St-Petersb.*)
1887. KASTSCHENKO. Das Schlundspaltengebiet des Hühnchens. (*Arch. f. Anat. u. Phys. An. Abt.*)
1887. — Das Schicksal d. embryonalen Schlundspalten bei Säugetieren. (*Arch. f. mikr. Anat.*)
1898. KLEIN (A.). Neue Arbeiten üb. die Glandula Thymus. (*Centralbl. f. allg. Path. u. path. An.*)
1910. KLOSE (H.) u. VOGT (H.). Klinik u. Biologie der Thymusdrüse. (*Beiträge z. klinischen Chirurgie.*)
- 1895-1897. KOHN. Studien üb. die Schilddrüse. (*Arch. f. mikr. Anat.*)
1901. KOPPEN (H.). Ueber Epithelien mit netzförmig angeordneten Zellen. (*Zool. Jahrb. Abt. Anat.*)
1884. KRAUSE. Die Anatomie d. Kaninchens. (*Leipzig.*)
1901. KUTSCHER. Das proteolytische Enzym der Thymus. (*Zeitschr. f. phys. Chemie.*)
1893. LANGERHANS. u. SAWELIEFF. Beiträge z. Physiologie d. Brustdrüse. (*Arch. f. path. Anat. u. Phys.*)
1876. LANGERHANS. Z. Anatomie d. Amphioxus lanceolatus. (*Arch. f. mikr. Anat.*)
1914. LAUNOY. Thyroïde, parathyroïdes, Thymus (*Paris.*)

1902. LETULLE et NATTAN-LARRIER. Identification de certains élém. constitutifs du thymus. (*C. R. Soc. B.*)
1912. LEVIN (S.). Recherches expérimentales sur l'involution du thymus. (*Thèse, Paris.*)
1912. LEVI. I condriosomi nelle cellule secernenti. (*Anat. Anz.*)
1904. LEWIS (Th.). Observations etc. including a preliminary note on the thymus. (*Journ. of. Anat. and Phys.*)
1905. — The avian thymus. (*Journ. of. Physiol.*)
1911. LIEPSCHÜTZ (A.). Zur Frage üb. die Ernährung d. Fische. (*Zeitschr. f. allg. Phys.*)
1899. LIVINI. Sulla distribuzione del tessuto elastico. (*Monitore Zool. ital.*)
1901. — Sviluppo di alcuni organi derivati della regione branchiale negli anfib. urodeli. (*Ib.*)
1899. LOCHTE. Zur Kenntniss d. Epitheloiden Umwandlung d. Thymus. (*Centralbl. allg. Path. u. path. An.*)
1910. LOHMANN. Ueb. die Quellen d. Nahrung d. Meerestiere u. Pütters Untersuch. hierüber. (*Intern. Rev. der gesamten Hydrobiologie.*)
1811. LUCÆ. Anat. Untersuch. d. Thymus in Menschen u. Tieren. (*Frankfurt.*)
1908. LUCIEN (M.) et PARISOT (I.). Variations pondérales consécutives à la thymectomie chez le lapin. (*C. R. Soc. B.*)
1909. — La sécrétion interne du thymus. (*Ibid.*)
1887. MALL (F.). Entwicklung d. Branchialbogen u. Spalten d. Hühnchens. (*Arch. f. Anat. u. Phys.*)
1888. — The branchial clefts in the dog with special reference of the thymusgland. (*Studies from the biolog. labor. of John Hopkins University in Baltimore.*)
1907. MARCUS (H.). Ueber die Thymus. (*An. Anz. Erg. Heft.*)
1908. — Beiträge z. Kenntniss d. Gymnophionen. (*Arch. f. mikr. An.*)
1903. MARVY. Contribution à l'étude du thymus. (*Thèse Lyon.*)
1884. MAURER. Ein Beitrag z. Kenntniss der Pseudobranchien d. Knochenfische. (*Morph. Jahrb.*)
1885. — Schilddrüse u. Thymus d. Teleostiern. (*Ib.*)
1888. — Schilddrüse, Thymus u. Kiemenreste d. Amphibien. *Ib.*
1899. — Die Schilddrüse, Thymus u. andere Schlundspaltenderivate bei d. Eidechse. (*Ib.*)
1909. MAXIMOFF (A.). Untersuch. über Blut u. Bindegewebe. Ueber die Histogenese d. Thymus bei Säugetieren. (*Arch. f. mikr. Anat.*)
1912. — Ueb. die Histogenese d. Thymus bei Amphibien. (*Ib.*)
1913. — Ueb. die embryonale Entwickl. d. Thymus bei Selachiern. (*Ib.*)
1888. MAYER (S.). Zur Lehre v. Schilddrüse u. Th. bei Amphibien. (*An. Anz.*)
1912. MAYR (Th.) Die Drüsenknospen Thymus u. Tholus am Metapharynx d. Säuger. (*Morph. Jahrb.*)
1900. MAZIARSKY. Ueber die Lage d. Thymusdrüse... beim Meerschweinchen. (*Anz. d. Akad. d. Wiss. Krakau.*)
1806. MECKEL (Fr.). Abhandlungen aus d. menschl. und vergl. Anatomie u. Physiologie. (*Halle.*)

1903. MENSI. Sull origine e. funzioni dei corpuscoli di Hassal. (*Pediatrics.*)
1907. MEVES. Ueber Mitochondrien. (*Arch. f. mikr. Anat.*)
1908. MIETENS (H.). Zur Kenntniss d. Thymusreticulum. (*Jen. Zeitschr. f. Nat.*)
1910. — Entstehung d. weissen Blutkörperchen u. d. Milz bei Bufo vulg. (*Ib.*)
1912. NIERSTRASS (N. F.). Die embryonale Entwicklung von Thymus und d. Ultimobranchialenkörper bei Tarsius u. Nicticebus. (*Zool. Jahrb.*)
1913. NOLL (A.). Mikroskopischer Nachweis der Protoplasmalipoide. (*Arch. f. Anat. u. Phys., phys. Abt.*)
1901. NUSSBAUM u. PRYMAK. Zur Entwicklungsgeschichte des lymphoiden Elementes d. Thymus bei d. Knochenfischen. (*An. Anz.*)
1902. — u. MACHOWSKY. Die Bildung d. konzentrischen Körperchen u. die phagocytotischen Vorgänge bei der Involution d. Amphibienthymus. (*Ib.*)
1902. OGATA. Untersuchungen über die Herkunft der Blutplättchen. (*Beitr. z. path. Anat.*)
1902. ORGLER. Ueber Fettgehalt normaler u. in regressiver Metamorphose befindlichen Thymusdrüsen. (*Virchows Arch.*)
1898. OTTO. Beiträge z. vergleichender Anatomie d. gland. Thyroidea u. Thymus der Säugetiere. (*Berichte d. nat. Ges. Freiburg.*)
1910. PAPPENHEIMER (A. M.). A contribution to the normal and path. hist. of the thymusgland. (*Journ. Med. Res.*)
1913. — Further studies of the histology of the thymus. (*Amer. Journ. of Anat.*)
1914. — The effects of early extirpation of the thymus in albino rats. (*Journ. of exp. Medic.*)
1914. — and WEDEL. Observations on a spontaneous typhoid-like epidemic among white rats. (*Journ. of infect. Diseases.*)
1905. PATON (D. N.). The Thymus and Sexualorgans. (*Journ. of Physiol.*)
1904. — et GOODALL (A.). Contribution to the physiology of the thymus. (*Ib.*)
1908. PARISOT et LUCIEN. Etat physiologique et anatomique du th. d. l'athrepsie. (*C. R. Soc. B.*)
1905. PENZA (A.). Osservazioni sulla struttura del Timo. (*An. Anz.*)
1907. PEPERE (A.). Di un systema paratiroideo accessorio (timico) costante in alcuni mammiferi. (*Giorn. R. Acad. Med. Torino.*)
1901. PETER (K.). Mitteilungen z. Entwicklungsgeschichte d. Eidechse. (*Arch. f. mikr. Anat.*)
1903. PETRONE u. BAGALA. Die Veränderungen d. Milz u. der Thymus bei exper. Anämie. (*Pediatrics.*)
1900. PETTIT (A.) et BUCHET (G.). Sur le thymus du Marsupiaux. (*Bull. mus. hist. nat. Paris.*)
1909. PIGACHE et BECLÈRE. Action des Rayons X sur les corps d'Hassal. (*Bull. et mém. Soc. Anat. Paris.*)
1912. — et WORMS. Du th. considéré comme glande à sécrétion interne. (*C. R. Ac. Sc.*)
1902. PRENANT (A.) et St-RÉMY. Sur l'évolution des formations branchiales chez le lézard et l'orvet. (*C. R. Ac. Sc.*)
1893. PRENANT (A.). Recherches s. le développement organique et histologique des dérivés branchiaux. (*C. R. Soc. B.*)

1894. — Contrib. à l'étude organique et histologique du Th. de la gl. thyroïde et de la gl. carotidienne. (*Cellule.*)
1896. — Les dérivés branchiaux chez l'orvet. (*Arch. de Physiol.*)
1896. — Sur le développement d. glandes accessoires de la gl. thyroïde et celui de la glande carotidienne. (*Anat. Anz.*)
1898. — Sur les dérivés branchiaux des reptiles. (*Bibliogr. Anat.*)
1899. — Rectification au sujet de la communication de M. Maurer. (*Anat. Anz.*)
1902. PRYMAK (T.). Beiträge z. Kenntniss d. feineren Baues u. der Involution d. Thymusdrüse bei den Teleostiern. (*Anat. Anz.*)
1908. PÜTTER. Studien z. Vergleich. Physiologie des Stoffwechsels (*Abh. d. kgl. Ges. d. Wiss. zu Göttingen.*)
1909. — Die Ernährung d. Wassertiere u. der Stoffanhalt d. Gewässer. (*Jena.*)
1911. — Die Ernährung d. Wassertiere durch gelöste organische Substanzen. (*Arch. f. gesammte Physiol.*)
1912. — Die Ernährung d. Fische. (*Ib.*)
1910. RABL. Die Entwicklung d. thyreothymischen System beim Maulwurf. (*Sitzungsber. d. Ak. Wien.*)
1911. — Ueber die Abkömmlinge d. Kiementaschen u. d. Schicksal d. Halsbucht beim Meerschweinchen. (*Verh. Anat. Ges.*)
1911. REGAUD et CRÉMIEU. Evolution des corpuscules d'Hassal dans le thymus roentgenisé. (*C. R. Soc. B.*)
1893. RETTERER. Des glandes closes dérivées de l'épithélium digestif. (*Journ. de l'Anat. et Phys.*)
1908. RITCHIE (W. T.). The specificity and potency of adrenolytic and thymolytic sera. (*Journ. of Path. a. Bact.*)
1900. ROGER (H.) et GHICA (C.). Recherches s. l'anatomie normale et pathologique du thymus. (*Journ. de Phys. et Path. génér.*)
1911. RUBEN (R.). Zur Embryologie d. Thymus u. der Parathyroiden beim Meerschweinchen. (*Anat. Anz.*)
1913. RUBNER (M.). Die Resorptionsvorgänge der Organzellen. (*Arch. f. Anat. u. Phys., Phys. Abt.*)
1907. RUDBERG. Studien über Thymusinvolution. (*Arch. f. An. u. Phys., An. Abt.*)
1880. SAFFREY. Etudes sur l'appareil mucipare et sur le système lymphatique des poissons. (*Paris.*)
1912. SALKIND (J.). Sur l'organisation du Thymus. (*An. Anz.*)
1912. — Sur la thymectomie chez le crapaud. (*C. R. Soc. B.*)
1912. — Z. Vereinfachung d. histologischen Technik. (*Zeitschr. f. wiss. Micros. u. mikr. Techn.*)
1913. — Sur quelques structures fines et formes d'activité du thymus des mammifères. (*Arch. d'Anat. micr.*) (V. aussi BERG, GERBER.)
1893. SCHAFER (J.). Ueb. den feineren Bau d. Thymus u. deren Beziehungen z. Blutbildung. (*Sitzungsber. Akad. Wien.*)
1894. — Kritische Bemerkungen üb. einige neue Thymusarbeiten. (*Internat. Monatsschr. f. Anat. u. Phys.*)

1894. — Ueber die Thymusanlage bei *Petromyzon planerii*. (*Sitzber. d. Akad. Wien.*)
- 1906-1907. — Ueber die Thymus von *Talpa* u. *Sorex*. (*Zentralbl. f. Physiol.*)
1909. — Ueber Thymus u. Plasmazellen. (*Zentralbl. f. Physiol.*)
1909. — Das Thyreothymische System des Maulwurfs u. der Spitzmaus. (*Sitzungsber. Akad. Wien.*)
1909. SEVEREANU. Die Lymphgefäße d. Thymus. (*Arch. f. Anat. u. Phys. An. Abt.*)
1885. SCHEDEL (J.). Zellvermehrung in der Thymusdrüse. (*Arch. f. mikr. Anat.*)
1873. SCHNEIDER (A.). Ueber die Entwicklungsgeschichte v. *Petromyzon*. (*Sitzber. d. oberhess. Ges. f. Nat. u. Heilkunde.*)
1911. SCHRIDDE. Die Bedeutung d. eosingekörnten Blutzellen in d. menschl. Thymus. (*Munch. med. Woch.*)
1845. SIMON. A physiological Essay on the Thymusgland. (*London.*)
1909. SOLI. Contributo a la funzione del Timo. (*Arch. de Biol.*)
1910. — Contrib. à la connaissance de la fonction du thymus chez le poulet et quelques mammifères. (*Arch. ital. de Biol.*)
1904. ST-RÉMY et PRENANT. Recherches s. le développ. des dérivés branchiaux chez les sauriens et ophiidiens. (*Arch. de Biol.*)
1912. STELLWAAG. (F.) Die embryonale Metamorphose d. Mundrachenwand beim Kanarienvogel. (*Morph. Jahrb.*)
1906. STÖHR (Ph.). Ueb. die Natur d. Thymuselemente. (*An. Hefte.*)
1910. — Ueb. die Abstammung. d. kleinen Th.-rindenzellen. (*Ib.*)
1910. SYK. Ueb. die Altersveränderungen in d. Anzahl d. hassalschen Körper (*An. Anz.*)
1897. SYMINGTON. Ueb. Thyreoidea, gl. Parathyroidea u. Thymus beim dreizehigen Faultier. (*Arch. f. Anat. u. Phys. An. Abt.*)
1903. TANAKA. Zur Kenntniss d. Milzenzyme. (*Biochem. Zeitschr.*)
1894. TARULLI e LO MONACO. Sugli effetti della estirpazione del timo. (*Atti del XI^e cong. med. int. Roma.*)
1909. TIXIER et FELDZER. Glandes vasculaires sanguines non décrites juxtathymiques. (*C. R. Soc. B.*)
1887. TOURNEUX et HERMANN. Sur l'évol. histologique du thymus chez l'embr. humain et chez les mammifères. (*C. R. Soc. B.*)
1911. TRIA. Le sang de l'animal inanitié. (*Arch. it. de Biologie.*)
1905. TROUESSART. Faune mammifère, Algérie, Maroc etc. (*Causser. Sc. de la Soc. Zoolog. France.*)
1861. TURNER (W.). Upon the thyroid gland in the cetacea with observations on the relations of the thymus to the thyroid in these and in certain others animals (*Trans. of the R. Soc. of Edinburg.*)
1896. VERDUN. Sur les glandules satellites de la thyroïde du chat et les kystes qui en dérivent. (*C. R. Soc. B.*)
1898. — Sur les dérivés branchiaux du poulet. (*Ib.*)
1898. — Contrib. à l'étude des dérivés branchiaux chez les vert. (*Thèse Toulouse.*)

1899. VER-ECKE. Structure et modifications fonctionn. du th. de la grenouille. (*Bull. Acad. R. de Med. de Belg.*)
1893. VAN WIEHE. Ueber Amphioxus. (*An. Anz.*)
1890. WALDEYER. Die Rückbildung d. Thymus. (*Sitz. d. k. Akad. Wiss. Berlin.*)
1903. WALLISCH. Z. Bedeutung d. hassallischen Körperchen. (*Arch. f. mikr. Anat.*)
1913. WASSJUTOTSKIN (A.). Untersuchungen üb. die Histogenese d. Thymus. (*An. Anz.*)
1915. WASSÉN (A. L.) Beobachtungen an Thymuskulturen in vitro. (*Anat. Hefte.*)
1882. WATNEY. On the minute anatomy of the thymus. (*Philos. Transact. of the R. Soc.*)
1912. WEIDENREICH. Die Th. des erwachsenen Menschen als Bildungsstätte ungranulierten u. granulierten Leucocyten. (*Munch. med. Woch.*)
1907. WEISSENBERG (R.). Ueber die quergestreiften Zellen d. Thymus. (*Arch. f. mikr. Anat.*)
1893. WILLEY. Studies on the protochordata *Quart. (Journ. of mikr. Sc.)*
1909. WOLFF (M.). Ein einfacher Versuch z. Pütterschen Theorie. (*Internat. Revue d. gesamten Hydrobiologie.*)
1911. ZOTTERMANN (A.). Die Schweinethymus als eine Thymus ectoentodermalis. (*An. Anz.*)
1902. ZOYA. Sulla permanenza della glandula timo. (*Rendiconti del Instit. lomb. di Sc. e Let.*)
1903. ZUCKERKANDL. Die Entwicklung d. Schilddrüse u. Thymus bei der Ratte. (*Anat. Hefte.*)

EXPLICATION DES PLANCHES

PLANCHE III

(Tous les dessins excepté la Fig. 19, sont faits avec l'Apochromate à immersion homogène de 2 mm., ouv. num. 1,30 de Zeiss, Ocul.-comp. 12 ou 6, et à l'aide de l'appareil à dessiner d'Abbe.)

FIG. 1. — Syncytium épithélial dans un thymus de Chien de 2 semaines. Lymphocytes englobés, mitochondries. Fix. Benda; Col. Altmann-Meves.

FIG. 2. — Mêmes éléments, même technique — thymus de jeune rat. Une hématie englobée.

FIG. 3. — Image de sécrétion épithéliale dans un thymus de Chien inanitié. Fix. Benda; Col. Benda.

FIG. 4. — Sécrétion épithéliale dans un thymus de Rat d'un mois. Fix. Helly, Bichrom-Osmium; Col. Altmann-Meves.

FIG. 5. — Cellule épithéliale dans un thymus de Chat de Mer. Technique de Benda.

FIG. 6. — Même élément dans un thymus de Crapaud. Fix. Helly, Bichrom. Osmium; Col. Altmann-Meves.

FIG. 7. — Même élément, chez un Gecko adulte. Benda.

FIG. 8. — Même élément, chez une Poule. Fix. Benda; Col. Altmann-Meves.

FIG. 9. — Début d'englobement d'un lymphocyte dans le thymus de Pigeon. Technique de Benda.

FIG. 10. — Grains de sécrétion et fines mitochondries dans le thymus du Juscle. Fix. Helly, Bichrom. Osmium; Col. Altmann-Meves.

FIG. 11. — Cellule connective d'un thymus de jeune Chien. Techn. comme 10.

FIG. 12. — Thymus de Poule. Destruction d'un plasmode par des éosinophiles. Formation de cavité ciliée et début de sclérose. Fix. Flemming; Col. Altmann, puis Br H.

FIG. 13. — Bord d'un follicule thymique de Chauve-Souris, relations entre l'épithélium et le connectif. Zenker. Br H.

FIG. 14. — Tétard de Crapaud. Grains de vermillon dans les branchies et les phagocytes. Formol. Brillant-schwartz.

- FIG. 15. — Thymus de Geal. Pseudomyoïde en relation avec le connectif. *Zenker*, Br H.
 FIG. 16. — Thymus d'Agame. Pseudomyoïde connectif (à comparer avec le schéma de la fig. XXIX).
 FIG. 17. — Formation de cyste cilié au dépens d'un corps d'Hassal. Thymus de Chien. Fix. Chaleur humide, Br H.
 FIG. 18. — Thymus de Chat pilocarpinisé. Images de sécrétion, de pycnose. Relations entre épithélium et connectif. Technique comme 12.
 FIG. 19. — Thymus de *Clemmys leprosa*, vrais myoïdes et leurs relations avec le connectif. *Flemming*, Br H., Obj. C, Oc. 2.

PLANCHE IV

- FIG. 20. — Thymus d'embryon de Rat de 15 mm.; pénétration du connectif dans l'ébauche épithéliale. Fix. *Zenker*; Col. T-E-N.
 FIG. 21. — Cell. épithéliale à structure réticulée, quasimyoïde, dans un thymus de Chien. Même technique que 20.
 FIG. 22. — Thymus de Chien, cell. épithéliale « claire ». Même technique.
 FIG. 23. — Même objet et technique, cell. épith. « foncée ».
 FIG. 24. — Même objet et technique, « lymphocyte à prolongement ».
 FIG. 25. — Thymus d'Agame. Cell. épith. en sécrétion. Frottis à l'alcool absolu; Col. T-E-N.
 FIG. 26. — Thymus de Poule, plasmode épithélial. *Flemming*, T-E-N alcalin.
 FIG. 27. — Corps d'Hassal avec cellule « claire » au centre. *Zenker*, gomme-gélatine, T-E-N.
 FIG. 28. — Corps d'Hassal avec substance centrale et gouttes de graisse. Thymus de Hérisson. Même technique que 27.
 FIG. 29. — Cell. épith. et lymphocyte dans un thymus de Chien. Mitochondries. Fix. à la chaleur humide, T-E-N, montage au miel.
 FIG. 30. — Thymus de Rat digéré par la pancréatine. Réticulum connectif et grains naphthophiles; Col. T-E-N.
 FIG. 31. — Mastzelle thymique à témoins naphthophiles. Lézard des murailles. Alcool absolu. T-E-N.
 FIG. 32. — Même objet et technique, phagocyte connectif.
 FIG. 33. — Cellule muqueuse dans une agglomération épithéliale d'un thymus de Crapaud. Fix. *Tellyesnitzky*, T-E-N.

PLANCHE V

- FIG. 34. — Embr. de Chien de 14 mm. Partie inférieure de l'ébauche thymique; en dessous, destruction de la vésicule ectodermique. Fix. : Sublimé-bichromate + Formol-acétique, Bichromate-Osmium; Col. au T-E-N.
 FIG. 35. — Embr. de Chien de 17 mm. Début de la pénétration d'éléments connectifs dans l'ébauche thymique. Même technique que 34.
 FIG. 36. — Autre embr. de 17 mm. « Cellules foncées » dans l'ébauche thymique. Même technique.
 FIG. 37. — Embr. de 21 mm. Envahissement connectif de l'ébauche thymique. Même technique.
 FIG. 38. — Embr. de 27 mm. Même fixation, T-E-N alcalin. Mitose épithéliale.
 FIG. 39. — Même objet et technique. Mitose de lymphocyte.
 FIG. 40. — Même objet et technique. Mitose connective.
 FIG. 41. — « Cellules foncées » dans le nodule épithélial juxtathymique chez un embryon de Chien de 14 mm. (à comparer avec Fig. 36). Technique comme 34.
 FIG. 42. — Embr. de Poulet de 9 jours. Envahissement connectif de l'ébauche épithéliale. *Helly*, T-E-N.
 FIG. 43. — Cellule épithéliale de Poulet à l'éclosion. Structure réticulaire, substance granuleuse, mitochondries, *Flemming*, Hematoxyline au fer.
 FIG. 44. — Thymus d'Uromastix. Pseudomyoïdes, dont un dans un corps d'Hassal en destruction. A côté englobement et sécrétion. Fixateur d'*Altmann*, T-E-N.
 FIG. 45. — Capillaire entouré de cellules épithéliales en sécrétion. Thymus de Crapaud. Technique comme 44.
 FIG. 46. — « Lymphocyte à prolongement » en relation avec le connectif. Têtar de *Hyla* de 7 mm. *Zenker*, T-E-N.
 FIG. 47. — Jusole de 9 mm. partie latérale du thymus; prolifération connective, sécrétion épithéliale. *Flemming*, T-E-N.
 FIG. 48. — Thymus d'Ammocoetes de 12 mm.; éléments épithéliaux en sécrétion, une mitose; prolifération du connectif. Sublimé, T-E-N.

SECONDE THÈSE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

Botanique. — Les laticifères et les latex.

Géologie. — Les causes des tremblements de terre.

Vu et approuvé.

Paris, le 27 Juin 1914.

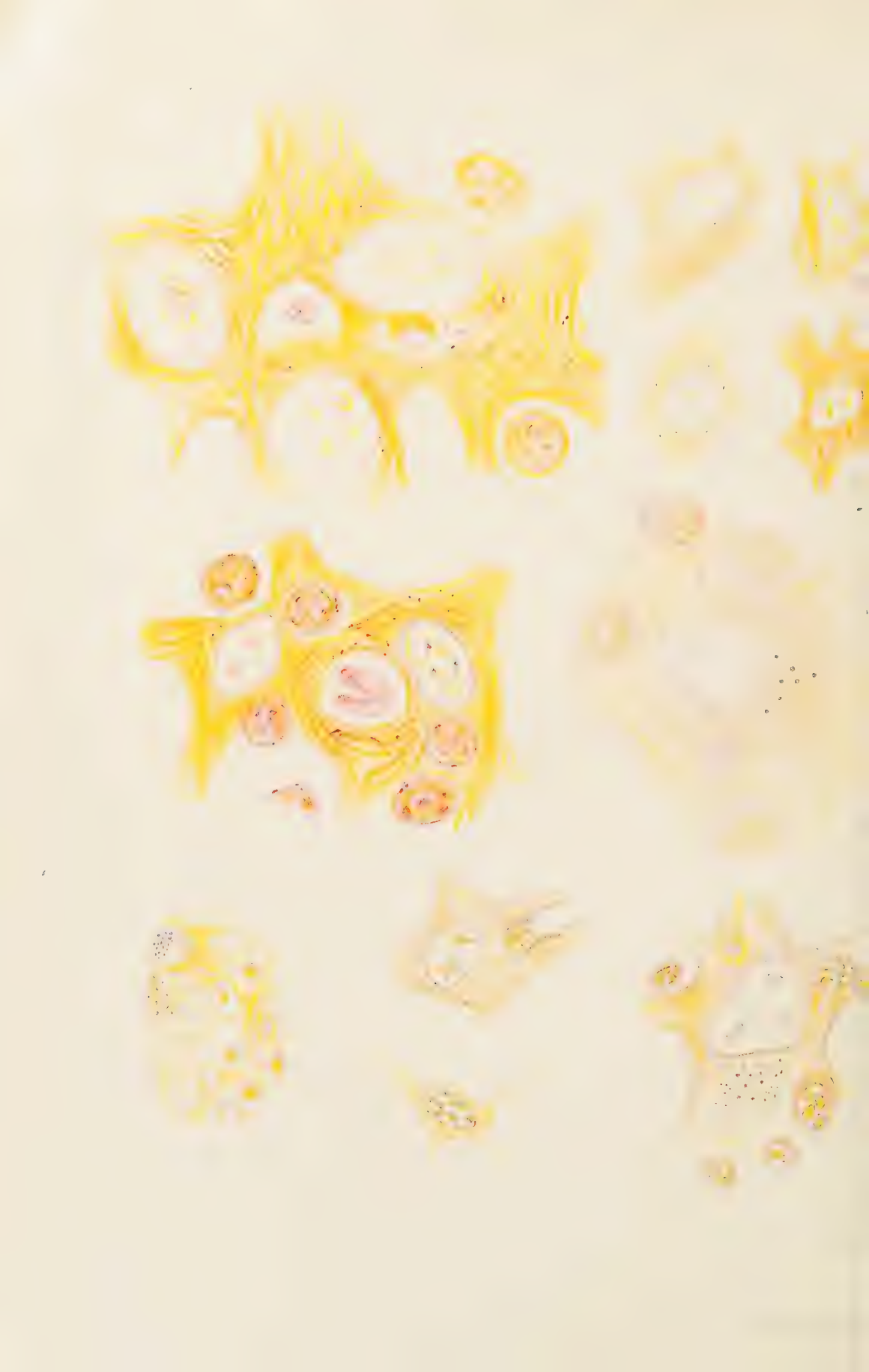
LE DOYEN DE LA FACULTÉ DES SCIENCES,

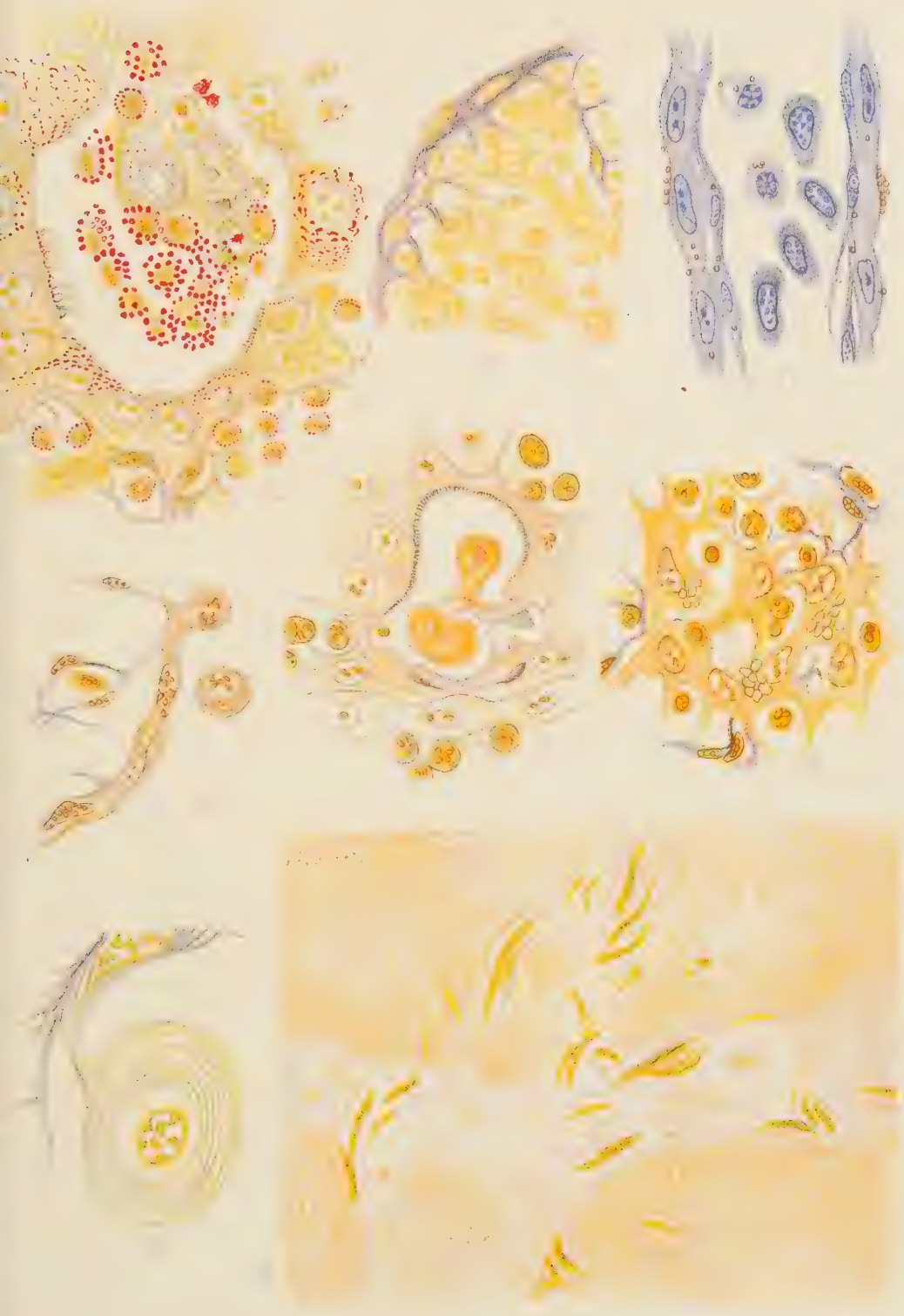
PAUL APPELL

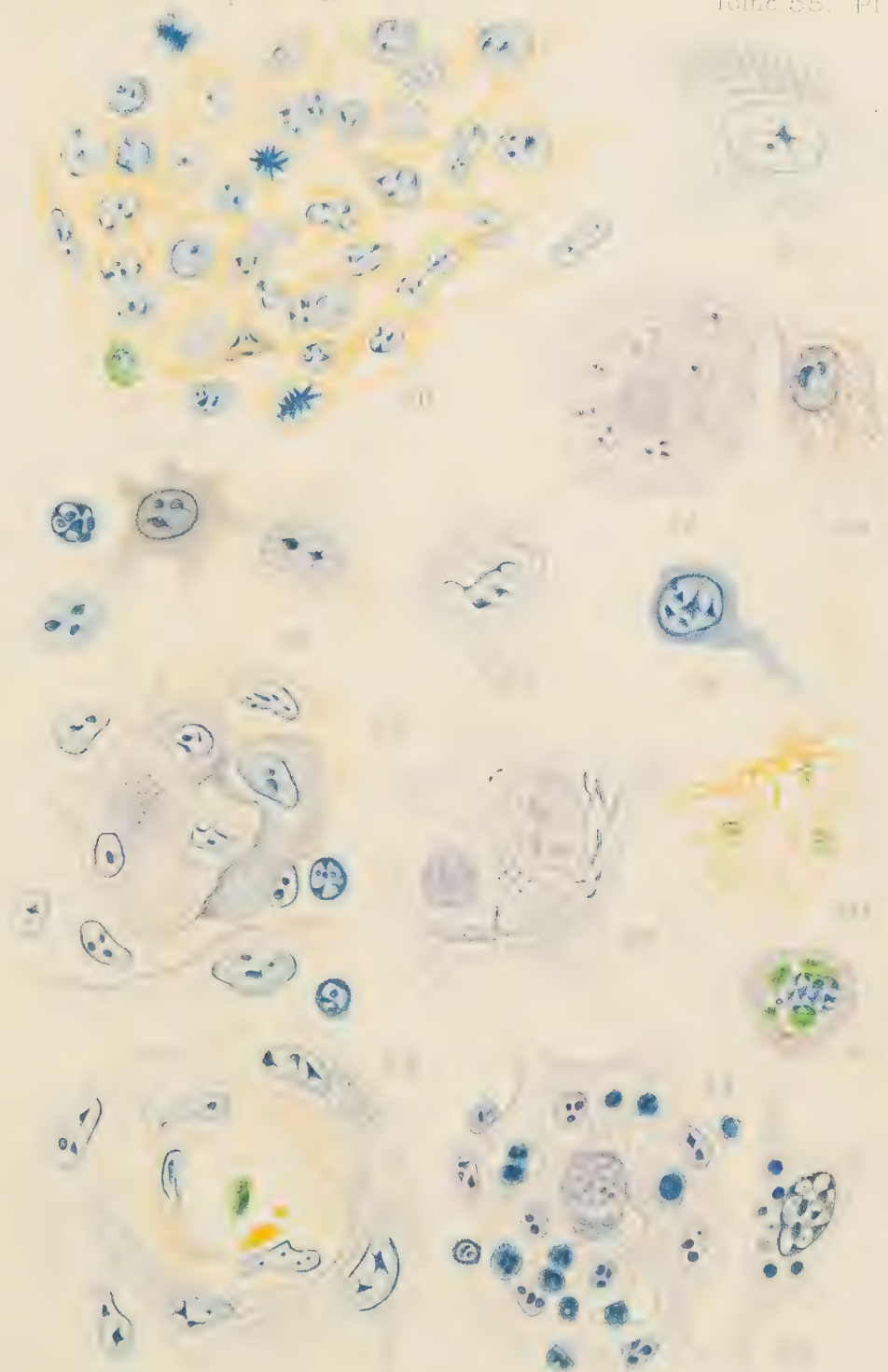
Vu et permis d'imprimer :

LE VICE-RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,

L. LIARD







Sathind del.

Imp. Lafontaine.

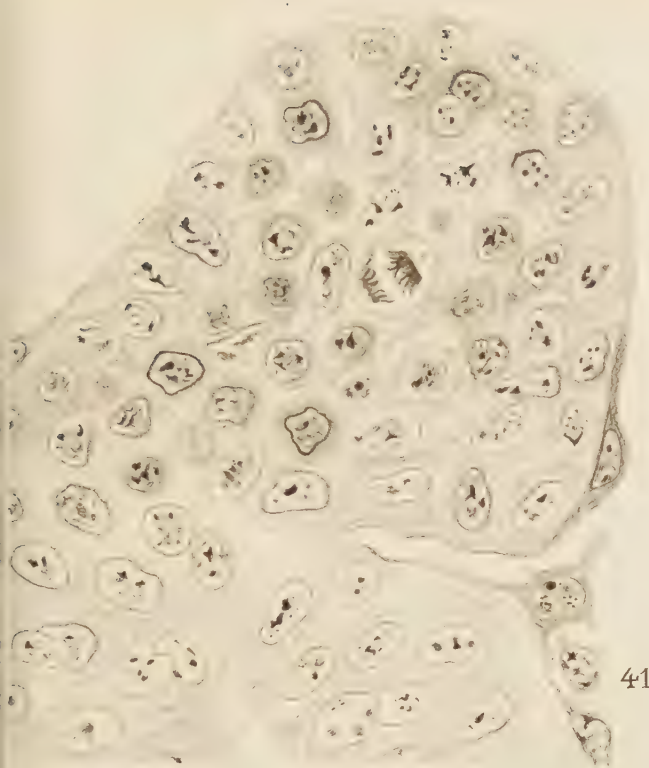
Preseniorith.

HISTOLOGIE DU THYMUS



Salkind del.

Imp :



41



42



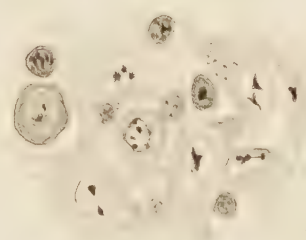
43



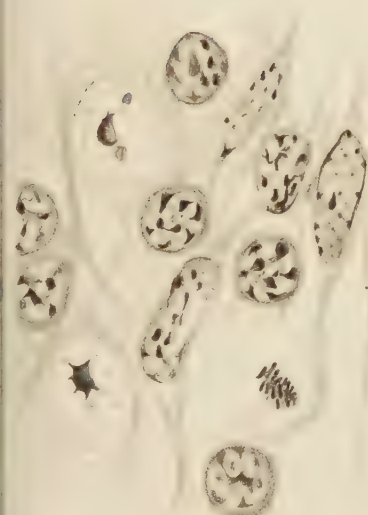
46



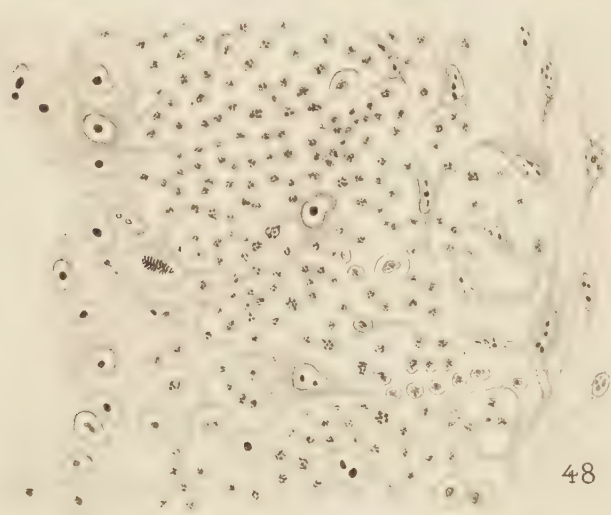
45



44



47



48

Lucine.

Boisgontier lith.

